

Universitätsspital Zürich  
Klinik für Hämatologie  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Fehr  
Bereich III Leiter: Prof. Dr. med. A. Knuth  
Departement für Innere Medizin

---

Arbeit unter Leitung von PD Dr. med. E. Bächli

Retrospektive Untersuchung der Myeloproliferativen Syndrome  
Polycythämia Vera und Essentielle Thrombozythämie hinsichtlich  
thromboembolischer und hämorrhagischer Komplikationen und deren  
Prävention

**INAUGURAL-DISSERTATION**  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von  
Michela Angela Maria Corti-Rezzonico  
von Chiasso TI

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. J. Fehr  
Zürich 2008

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	4
3. Patienten und Methoden	9
4. Resultate	12
5. Diskussion	20
6. Tabellen 1-10	23
7. Graphik 1-13	33
8. Anhang 1-6	37
9. Abkürzungen	43
10. Literatur	44
11. Verdankungen	47
12. Curriculum vitae	48

# 1. Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die myeloproliferativen Syndrome (MPS), Polycythämia vera (PV) und die Essentielle Thrombozytämie (ET), sind durch die klonale Expansion von hämatopoietischen Zellreihen definiert. Bei der PV sind alle 3 Zellreihen inkl. der Erythropoiese betroffen und bei der ET dominiert die Megakaryopoiese. Die hämatopoietischen Stammzellen bei beiden MPS reagieren übersensitiv auf physiologische Wachstumsfaktoren, wie Erythropoietin oder Thrombopoetin. Diese Reaktion ist durch die im Jahre 2005 beschriebene erworbene Mutation einer Tyrosinkinase der Familie der Janus Kinasen (JAK2 V617F) erklärt.

Häufige Komplikationen der ET oder der PV sind Blutungen und Thromboembolien. Diese treten in 1.7%-20% bei PV resp. in 12-30% bei ET-Patienten auf. In dieser retrospektiven Analyse erfassten wir die Diagnostischen Schritte die zur Diagnose einer ET oder PV angewendet wurden und das Auftreten der Blutungs- und Thrombosekomplikationen in Abhängigkeit der verwendeten Therapien.

**Method.** Zwischen 1992 und 2001 analysierten wir 311 Patienten retrospektiv, 195 (62,7%) mit der Diagnose einer PV und 116 (37,3% von 311) mit der Diagnose einer ET. Der mittlere follow up aller Patienten beträgt  $6.1 \pm 4$  Jahre. Erfasst wurde die Methodik der Diagnosestellung des MPS, die Therapie, der Verlauf der Erkrankung hinsichtlich der Blutungs- und Thrombosekomplikationen. Die verschiedenen Therapieoptionen wie Acetylsalicylsäure (ASS), Aderlasstherapie (AL), Hydroxyurea (H-Urea) und orale Antikoagulation (OAK) wurden verglichen. Als Endpunkt für die Analyse galt das Auftreten einer Thromboembolie (TE) oder Blutungskomplikation.

**Resultate.** Insgesamt wurden 62 Blutungen und 36 TE beobachtet. Bei den PV-Patienten, konnten für keine der untersuchten Therapien und deren Kombinationen eine unterschiedliche Komplikationsrate gefunden werden. Eine Therapie mit ASS im Vergleich zu der Kombinationstherapie von ASS und AL, oder zur isolierten AL-Therapie hat keine signifikante Reduktion der TE ergeben, aber war auch nicht mit gehäuften Blutungskomplikationen vergesellschaftet. Auch bei den ET-Patienten ergaben die Vergleiche zwischen den Therapien keinen signifikanten Unterschied bezüglich Thrombose- oder Blutungsneigung.

Zwischen 1992 und 2001 wurde die Kombination einer Doppelvolumen- (DV) mit einer Knochenmark- (KM) Untersuchung zur Diagnostik der PV verwendet. Zur Diagnose der ET wurde in den ersten 2 Jahren lediglich eine KM-Untersuchung durchgeführt. Seit Mai 1994 wurde zum Ausschluss einer PV bei diesen Patienten, auch eine DV-Untersuchung durchgeführt. Bei keinem der untersuchten Patienten wurde eine JAK2-Mutation durchgeführt, da diese nach 2005 bekannt wurde.

**Interpretation.** Wir fanden für keine der Therapieoptionen einen signifikanten Unterschied bezüglich Thromboembolien oder Blutungskomplikationen. Unter der OAK und ASS-Therapie sind weder Thrombosen, noch Blutungskomplikationen aufgetreten. Ebenso hat die zytoreduktive Therapie mit H-Urea und AL zu keiner wesentlichen Änderung in diesem Kollektiv geführt. Im Vergleich zu anderen Studien können wir bestätigen, dass die Therapie mit ASS auch in diesem Kollektiv sicher ist.

## 2. Einleitung

### Myeloproliferative Syndrome

Unter dem Begriff der myeloproliferativen Syndrome (MPS) werden Erkrankungen zusammengefasst, die mit einer klonalen Proliferation einer oder mehrerer hämatopoetischen Stammzellen vergesellschaftet sind <sup>1</sup>. Folgende vier Erkrankungen werden aus historischen Gründen unter den MPS zusammengefasst:

- die chronische myeloische Leukämie (CML),
- die Polycythämia vera (PV)
- die Essentielle Thrombozythämie (ET)
- die Osteomyelofibrose (OMF) <sup>2,3</sup>.

Die CML wurde in den letzten Jahrzehnten als molekulare Modellkrankheit erkannt und erforscht. Es handelt sich um eine klonale Erkrankung, die durch die Translokation des Chromosoms 9 auf das Chromosom 22, das das sogenannte Philadelphia Chromosom bildet, bedingt ist. Diese Translokation 9/22 führt zu einem Fusionsgen *BCL-Abl*, das eine Tyrosinkinase kodiert, welche nicht mehr der normalen Kontrolle unterliegt und so zu einer ungehemmten Proliferation dieser klonalen myeloischen Zellreihe mit Verdrängung der anderen Zellreihen führt <sup>4</sup>. Dieses Erkenntnis führte 1998 zur Entwicklung eines spezifischen Medikamentes (Imatinib, Glivec®), welches die erwähnte Tyrosinkinase hemmt und damit die übermäßige Proliferation der myeloischen Zellreihe unterbindet <sup>5</sup>.

Die OMF ist die seltenste Form der MPS und ist ebenfalls eine klonale Erkrankung der Stammzellen, die zu einer zunehmenden Fibrosierung des Knochenmarks (KM) mit ineffektiver Erythro-, Myelo- und Thrombopoiese und konsekutiver extramedullärer Blutbildung führt <sup>6</sup>.

Die PV zeichnet sich durch eine klonale Expansion aller drei Zellreihen mit Schwerpunkt auf der erythropoietischen Zellreihe, die ET durch eine klonale Expansion der Megakaryopoiese aus <sup>1</sup>. Beide Krankheiten sind nicht immer voneinander abzugrenzen anhand klinischer oder Knochenmarksuntersuchungen. Eine im 2005 entdeckte Mutation des Genes JAK2, die zu einer unkontrollierten Aktivierung einer Tyrosinkinase führt und so eine klonale Expansion der Erythropoiese verursacht, ist für die erworbene Form der PV und allfällig auch der ET verantwortlich <sup>7,8</sup>. Dies wird zu einer neuen Klassifikation der MPS auf molekularer Basis führen. Es wurden bereits eine neue auf diesen Kriterien basierende Klassifikation vorgeschlagen <sup>9</sup>. Die Mutation der Tyrosinkinase wird auch neue Therapiemöglichkeiten eröffnen <sup>7,8</sup>.

Wir untersuchten ein retrospektiv ein Kollektiv von Patienten mit der Diagnose einer ET und PV hinsichtlich der Diagnostik, der Komplikationen und der angewandten Therapie.

### Polycythämia vera und Essentielle Thrombozythämie

#### Polycythämia vera

Die PV ist eine Erkrankung, die durch eine Proliferation einer multipotenten Stammzelle und konsekutiver Vermehrung von Erythro-, Granulo- und Megakaryopoiese charakterisiert ist, was dann zu einer Erythrozytose (Polycythämie, Polyglobulie), und sehr oft, aber nicht obligat, zu einer gleichzeitigen Leuko- und Thrombozytose führt <sup>10</sup>. Die Vermehrung der Erythrozyten führt zur Polyglobulie (einer absoluten Vermehrung der Erythrozytenmasse), welche für diese Erkrankung charakteristisch und für deren Komplikationen verantwortlich ist <sup>11</sup>. In 2005 wurde eine aktivierende Mutation in einer Januskinase, einer Tyrosinkinase, *JAK2* (V617F) bei 95% der Patienten mit PV festgestellt und in 50% der Patienten mit einer ET <sup>12-14</sup>. Diese Mutation im Exon 14 scheint für das Zytokin-unabhängige Wachstum von erythropoietischen Zellen verantwortlich zu sein.

Die Inzidenz der PV liegt im Bereich von 19 neuen Erkrankungsfällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr<sup>7, 10</sup>. Insgesamt sind Männer häufiger betroffen als Frauen<sup>1</sup>. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt im 5. und 6. Lebensjahrzehnt<sup>1, 10</sup>.

Die Stammzelle der PV proliferiert unabhängig oder in Anwesenheit von geringen Mengen von Wachstumshormonen, wie zum Beispiel das Erythropoetin (EPO)<sup>15</sup>. Diese Besonderheit unterscheidet die PV von anderen, so genannt sekundären Polyglobulien<sup>16</sup>. Sekundäre Polyglobulien können durch eine vermehrte Stimulation der Erythropoese durch EPO oder durch eine Mutation des EPO-Rezeptors bedingt sein. Diese Überproduktion von EPO kann paraneoplastisch sein, durch eine Hypoxämie oder durch eine Mutation des EPO-Rezeptors induziert werden<sup>16</sup>. Die PV zeigt kaum spezifische Symptome, was zu einer Verzögerung der Diagnosestellung beiträgt<sup>10</sup>. Symptome, die an eine PV denken lassen sind: Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Sehstörungen, Dyspnoe, Müdigkeit oder Schwäche<sup>1</sup>. Zusätzlich können Haut- und Schleimhautblutungen oder ein abdominales Völlegefühl infolge einer Vergrösserung der Milz erste Symptome sein<sup>1</sup>. Relativ typisch, aber selten, ist das Auftreten einer Erythromelalgie<sup>10</sup>. Die häufigsten Symptome, die von Patienten mit einer PV angegeben werden, sind im Anhang 1 (Seite 37) zusammengefasst.

Potentiell lebensbedrohliche Komplikationen der PV sind durch die erhöhte Thrombose- und Blutungsneigung bedingt<sup>17, 18</sup>. Zusätzliche Faktoren wie das Alter, eine arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, eine Hyperlipidämie, eine hereditäre oder erworbene Thrombophilie oder ein Diabetes mellitus begünstigen das Auftreten dieser Komplikationen<sup>1</sup>. Rund 20 % der Patienten manifestieren sich erstmals mit einer Thromboembolie (TE)<sup>10</sup>. Obwohl die venösen TE vorwiegend in der unteren Extremitäten auftreten, können sie auch an atypischen Lokalisationen auftreten<sup>1</sup>. Vizerale, portale, hepatische (Budd-Chiari-Syndrom) und splenische Venenthrombosen sind nicht selten ein Hinweis auf das Vorliegen einer PV oder ET<sup>1</sup>.

Bultungskomplikationen sind va. intracerebral gefürchtet. Lungenblutungen oder Blutungen im Urogenitaltrakt sind selten<sup>1</sup>. Kleinere Blutungen aus Nase und Mundschleimhaut wie auch in der Haut sind relativ häufig (17% der Patienten)<sup>1</sup>.

Sowohl die vermehrte Blutungsneigung als auch die Thromboseneigung wird durch die Thrombozytose und den erhöhten Hämatokrit (Hkt) begünstigt<sup>19, 20</sup>. Die Diagnose einer PV auf der Klinik für Hämatologie des Universitätsspitals Zürich (USZ) erfolgte nach den Kriterien der *Polycythemia Vera Study Group*<sup>21</sup>. Seit 2006 wird routinemässig der JAK2 Mutation hinzugefügt. Als erstes sollten sekundäre Formen der Polyglobulie ausgeschlossen werden. Eine Übersicht über die möglichen sekundären Formen einer Polyglobulie findet sich im Anhang 2 (Seite 38).

Die Diagnosekriterien in Anlehnung an die *Polycythemia Vera Study Group* sind<sup>10</sup>:

Hauptkriterien:

1.	Erhöhte Erythrozytenmasse (bei Frauen > 32 mL/kg Körpergewicht (KG), bei Männern > 36 mL/kg KG ; gemäss Richtlinien der World Health Organisation (WHO) wurden in dieser Dissertation Werte in % der Norm gebraucht: erhöht wenn > 125% der Norm) oder eine Polyglobulie (bei Frauen > 5.1 10 <sup>6</sup> Erythrozyten/μL (Ery/μL), respektive > 5.9 x 10 <sup>6</sup> Ery/μL bei Männer)
2.	Normale arterielle O <sub>2</sub> -Sättigung (> 90%)
3.	Splenomegalie

Nebenkriterien:

1.	Thrombozytose: > 400'000 Thrombozyten/ $\mu$ L (Tc/ $\mu$ L)
2.	Leukozytose: > 11'300 Leukozyten/ $\mu$ L (Lc/ $\mu$ L)
3.	Erhöhter Index der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) > 100 (auf der Klinik für Hämatologie wurde in Test verwendet der als Grenzwert 146 angab)
4.	Vitamin B <sub>12</sub> : > 900 pg/mL (auf der Klinik für Hämatologie wurde in Test verwendet der Grenzwert von 540 pg/mL angab)

Für die Diagnose einer PV müssen entweder drei Hauptkriterien oder zwei Haupt- und zwei Nebenkriterien erfüllt sein <sup>1, 10</sup>. In der KM-Untersuchung findet sich eine Steigerung aller drei Zellreihen mit Betonung der Erythropoese, zusätzlich kann eine Fibrosierung vorliegen (Anhang 3, Seite 39).

Die PV kann über viele Jahre asymptomatisch verlaufen. Die Überlebensdauer nach der Diagnose beträgt 10-15 Jahre <sup>1</sup>, wobei unklar ist ob eine frühere Diagnosestellung auf das Überleben eine Auswirkung hätte. Die Prognose der Erkrankung wird durch die Art der Therapie, die Schwere der auftretenden Komplikationen und das Alter des Patienten beeinflusst. Eine Transformation in eine akute Leukämie wird sehr selten und nach jahrelangem Verlauf beobachtet. Die früher häufig angewandten Therapien wie Radiophosphor (<sup>32</sup>P) oder Zytostatika haben das Entstehen einer akuten Leukämie nach jahrelanger Therapiedauer begünstigt <sup>1, 22</sup>. Nach Jahren kann es zu einer Knochenmarksfibrose kommen. Die progrediente Knochenmarksfibrose führt zur vermehrten extramedullären Blutbildung mit progredienter Spleno- und Hepatomegalie mit lokalen Problemen. Diese Phase wird auch als „spent phase“ bezeichnet.

### Essentielle Thrombozythämie

Bei dieser Erkrankung liegt eine unkontrollierte Proliferation der Megakariozyten mit konsekutiver Thrombozytose vor. Die Inzidenz beträgt ca. 25 neue Erkrankungen pro 10<sup>6</sup> Einwohner jährlich<sup>23</sup>. Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten, tritt meist nach dem 50. Lebensjahr auf <sup>1</sup>. In vielen Fällen verläuft die Erkrankung über einen langen Zeitraum asymptomatisch <sup>1</sup>. Oft wird die Diagnose zufällig im Rahmen einer Blutbildkontrolle gestellt <sup>1</sup>. Die Erythromelalgie ist typisch und die Beteiligung des zentralen Nervensystems mit Schwindel, visuellen und akustischen Störungen sind relativ häufig <sup>23</sup>. Die klinischen Leitsymptome sind jedoch TE (in 18-84% der Patienten) und Blutungen (in 13-37% der Patienten) <sup>23</sup>. TE können sowohl im venösen als auch im arteriellen System und oft an ungewöhnlicher Lokalisation auftreten <sup>1</sup>. Die Blutungsneigung manifestiert sich vor allem durch Epistaxis und Schleimhautblutungen, bevorzugt im Magen-Darm-Bereich, aber auch im Urogenitaltrakt <sup>1</sup>. In 8-10% der Fälle führen Blutungskomplikationen zum Tode <sup>1</sup>. Im Gegensatz zur PV sind aber Blutungen seltener <sup>10</sup>. Initial zeigen 25% der Patienten eine leichte Splenomegalie. In 40-50% der Patienten entwickelt sich eine Splenomegalie im Verlauf <sup>23</sup>.

Die Diagnose der ET wird mit Hilfe folgender von der *Polycythemia Vera Study Group* formulierten diagnostischen Kriterien gestellt <sup>23</sup>:

1.	Chronische Thrombozytose: > 600 000 Tc/ $\mu$ L
2.	Hämoglobin (Hb) $\leq$ 13 g/dL oder normale Erythrozytenmasse (Männer < 36 mL/Kg KG, Frauen < 32mL/Kg KG)
3.	positive Eisenfärbung im KM oder fehlender Abfall der Tc-Zahl und fehlender Anstieg des Hb nach einem Monat Eisentherapie.
4.	Kein Nachweis eines Philadelphia Chromosom (t 9;22)
5.	Keine Fibrosierung des KM oder < 1/3 der biopsierten Fläche des KM mit Fibrosierung aber ohne Splenomegalie und ohne leukoerythroblastischer Reaktion
6.	Keine Ursache für eine sekundäre Thrombozytose (Anhang 4, Seite 40)

Nach Jahren kann eine Myelofibrose auftreten. Extrem selten kommt es zu einer Transformation in eine akute Leukämie (<5%)<sup>1</sup>.

## Therapie der Polycythämia Vera und der Essentiellen Thrombozythämie

### Therapie der Polycythämia vera<sup>10</sup>

Das Ziel der Behandlung der PV ist es Komplikationen, sei es TE oder Blutungen, zu verhindern. Dies soll erreicht werden durch die Reduktion der Erythrozytenmasse und Thrombozytenzahl. Als therapeutische Modalitäten stehen Aderlässe (AL), eine Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen, Hydroxyurea (H-Urea; Litalir®), Interferon  $\alpha$  (Roferon A®), Anagrelid (Zagrid®) und <sup>32</sup>P zur Verfügung. Alkylierende Substanzen und <sup>32</sup>P werden kaum noch angewendet. Unter diesen Therapien wurden vermehrte leukämische Transformationen beobachtet. Die ASS hat keine zytoreduktive Eigenschaft, hemmt aber die Tc-Aggregation. Neue die mutierte Tyrosinkinase beeinflussende Substanzen sind aktuell in präklinischer Evaluation<sup>24</sup>.

Die Empfehlungen der *Polycythemia Vera Study Group* sind folgende<sup>10</sup>:

1. Als initiale Therapie bei einer neu diagnostizierten PV:  
AL mit einem Ziel-Hkt von 45%-50%.
2. Langfristige Therapiemöglichkeiten:
  - a) Junge Patienten (< 50 Jahre alt) ohne vorhergehende Thrombosen und mit einer Thrombozytenzahl von  $< 1'000 \times 10^3/\mu\text{L}$ : AL mit einem Ziel-Hkt von 45% in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS).
  - b) Patienten mit einer Thrombose und/oder Alter >70 Jahre alt und/oder schwerer Thrombozytose: myelosuppressive Therapie in Kombination mit ASS.
  - c) Patienten mit 50-70 Jahren ohne vorhergehende Thrombosen oder schwere Thrombozytose: myelosuppressive Therapie oder AL mit ASS.
3. Primär sollte H-Urea als myelosuppressive Therapie eingesetzt werden. Bei ausgewählten Patienten kann in Ausnahmefällen <sup>32</sup>P eingesetzt werden. Der Stellenwert einer Interferon  $\alpha$ -Therapie ist noch unklar<sup>10</sup>.

Alle Patienten sollten ASS erhalten<sup>25</sup>.

### Therapie der Essentiellen Thrombozythämie<sup>23, 26, 27</sup>

Das Ziel der Behandlung der ET ist es Komplikationen, seien es TE oder Blutungen, zu verhindern<sup>23</sup>. H-Urea, Interferon  $\alpha$  und Anagrelid sind die Mittel, die eingesetzt werden können<sup>23, 27</sup>. Für eine Übersicht der empfohlenen Therapien zur Beobachtungszeit, siehe Anhang 5 (Seite 41). Das Mittel der Wahl zur Myelosuppression ist H-Urea (Litalir®)<sup>27-29</sup>. Bei jüngeren Patienten kann eine Therapie mit Interferon  $\alpha$  (Intron A® oder Roferon -A®) erwogen werden<sup>29</sup>. Letzteres kann auch während der Schwangerschaft verwendet werden<sup>27</sup>. Diese Medikamente haben jedoch erhebliche Nebenwirkungen. Anagrelid hat im Vergleich zu H-Urea und ASS eine erhöhte Komplikationsrate und kommt nun seltener zur Anwendung<sup>30</sup>.

## Prävention von Thromboembolien

Eine TE-Prophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. ASS (Aspirin®)) ist sowohl bei der ET als auch bei der PV indiziert. Gemäss Empfehlungen sollten asymptomatische ET-Patienten mit geringem Thromboserisiko keine Prophylaxe mit ASS erhalten (Anhang 5, Seite 41)<sup>23, 26</sup>. Aktuell ist dieser Punkt umstritten und es wird zunehmend bei allen ET-Patienten eine Tc-Aggregationshemmer empfohlen<sup>31</sup>. Zu anderen Thrombozytenaggregationshemmern wie z.B. Clopidogrel (Plavix®) liegen keine prospektiven Studien bei ET oder PV vor<sup>26</sup>. Obwohl Thrombozytenaggregationshemmer zur Prävention von TE-Komplikationen bei diesen Patienten regelmässig eingesetzt werden, sind die Daten bezüglich deren Wirksamkeit zur Verhinderung von TE limitiert. Eine prospektive Studie hat gezeigt, dass niedrig dosierte ASS (100-300 mg/Tag) in der Prävention von TE-Komplikationen bei PV-Patienten mit normalen Thrombozytenzahl wirksam ist, ohne dass eine vermehrte Blutungsneigung auftritt<sup>25</sup>. Hoch dosierte ASS (900 mg/Tag) bei PV-Patienten haben TE-Komplikationen verhindert, aber es traten vermehrte Blutungen auf<sup>32</sup>. Eine extreme Thrombozytose ( $> 1 \times 10^6$  Tc/ $\mu$ l) ist mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert. Diese beruht auf einem erworbenen von Willebrandfaktormangel, durch die vermehrte Bindung des von Willebrandfaktor an die zirkulierenden Tc<sup>33</sup>. Deshalb ist bei den Patienten mit extremer Tc-ose eine zusätzliche Zytoreduktion empfohlen um mit der zusätzliche Gabe von niedrig dosierter ASS das Blutungsrisiko nicht weiter zu erhöhen<sup>34</sup>.

Die Kombinationstherapie von ASS und AL ist bei der Mehrheit der PV-Patienten die Therapie der Wahl. Vorteile einer AL-therapie gegenüber alkylierenden Substanzen bei PV-Patienten sind das verminderte Risiko der leukämischen Transformation, die rasche Senkung des Hkt und niedrige Kosten<sup>35</sup>. Die wiederholte AL-therapie induziert einen Eisenmangel und führt so zu einer anhalten Senkung des Hkt. Die meisten Patienten benötigen jedoch in Verlauf der Krankheit eine zusätzliche Zytoreduktion, die meist mit H-Urea erzielt wird<sup>10</sup>.

Die orale Antikoagulation (OAK) ist die Therapie der Wahl, nachdem eine TE im venösen System aufgetreten sind. Zur primär Prophylaxe der TE ist die OAK ungeeignet, da sie die Thrombozytenfunktion nicht beeinflusst<sup>34</sup>. Eine retrospektive Studie analysierte 15 PV-Patienten, die eine OAK als sekundäre Prophylaxe nach einer Thrombose erhielten<sup>36</sup>. Trotz OAK zeigten mehrere Patienten TE-Rezidive und 20% der Patienten entwickelte schwere Blutungskomplikationen. Diese Studie ist durch die geringe Patientenzahl und das retrospektive Design in Ihrer Aussage limitiert. Daten zur OAK bei ET-Patienten fehlen.

Neben einer ASS-therapie wird bei der ET zur Tc-Senkung eine Zytoreduktion mit H-Urea verwendet. In einer Studie wurden prospektiv während 27 Monaten 56 ET-Patienten unter H-Urea mit 58 ET-Patienten ohne H-Urea hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen verglichen. 70% der Patienten In beiden Gruppen nahmen 70% der ET-Patienten eine ASS-therapie ein<sup>37</sup>. ET-Patienten mit einem hohen TE-Risiko profitierten von der H-Urea-therapie und hatten hochsignifikant weniger TE. In einer weiteren Studie war Anagrelid dem H-Urea hinsichtlich Reduktion des TE-Risiko unterlegen<sup>30</sup>. In dieser Untersuchung erhielten beide Gruppen ASS und der Beobachtungszeitraum war 39 Monate (12-72 Monate). Unter H-Urea wurden sowohl seltener arterielle Thrombosen- als auch Blutungskomplikationen beschrieben.

## Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv ein Kollektiv von Patienten mit einer ET oder PV, das zwischen 1992 und 2001 auf der Klinik für Hämatologie des Universitätsspital Zürich untersucht wurde. Wir analysierten die verwendete Diagnostische Methode und das Auftreten von TE- oder Blutungskomplikationen unter der jeweilig angewandten Therapieform.



### **3. Patienten und Methoden**

#### **Patientenpopulation**

Alle Patienten, bei denen auf der Klinik für Hämatologie des USZ zwischen Januar 1992 und Dezember 2001 eine Untersuchung mit der Fragestellung nach PV oder ET durchgeführt wurde, sind retrospektiv untersucht worden. Dabei wurden sowohl das Archiv der KM-Befunde, das der Doppelvolumenuntersuchungen (DV) als auch die Krankengeschichten der ambulant betreuten Patienten untersucht.

Insgesamt fanden sich Daten zu 453 Patienten (siehe Tabelle 1). Die erhobenen Befunde der KM-, DV- Untersuchung und andererseits die Laborwerte, die zur Diagnose einer PV oder ET führten, wurden erfasst. Bei 62 Patienten (13.7%) wurde lediglich ein DV, bei 222 Patienten (49%) nur ein KM und bei 169 Patienten (37.3%) sowohl ein DV als auch eine KM durchgeführt. Bei allen Patienten (453; 100%) wurde zum Zeitpunkt der Diagnose eine Blutbild (BB) angefertigt, bei 37 Patienten (8.2%) waren die hämatologischen Werte des Blutbildes im Hausarztbericht nicht erwähnt und bei 13 Patienten (2.9%) wurden nicht alle Werte bestimmt.

Während dieser 10 Jahre wurden auf der Klinik für Hämatologie insgesamt 501 DV- und 16647 KM-Untersuchungen durchgeführt. 43.3% der DV und 2.1% der KM Untersuchungen erfolgten mit der Frage nach einem MPS. Bei 45 Patienten wurde die Diagnose der ET oder PV vor 1992 oder nach 2001 gestellt. Deshalb sind bei den 453 Patienten, 3 Patienten bei denen das DV, 31 Patienten bei denen das KM und bei 11 Patienten sowohl das DV als auch das KM vor 1992 oder nach 2001 durchgeführt wurde.

Bei den Patienten, die nicht in der hämatologischen Ambulanz betreut sind, wurde ein Fragebogen verschickt zur Erfassung von TE oder Blutungsepisoden. Dieser Fragebogen (siehe Anhang 6) wurde zwischen 2/2003-9/2003 an die behandelnden Ärzte gesandt. 281 (62%) der 453 versandten Fragebogen wurden retourniert und 172 (38%) der erhaltenen Fragebögen waren komplett. Diese wurden als Population mit „vollständigem follow up“ bezeichnet und ausgewertet, d.h. von ihnen waren sowohl Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch im weiteren Verlauf bekannt (Tabelle 1).

Von den verbleibenden 281 (62%) Patienten hatten 139 (31%) eine komplette PV- oder ET-Diagnostik, jedoch keinen vollständig ausgefüllten Fragebogen. Diese wurden als Patienten mit „unvollständigem follow up“ bezeichnet, d.h. von ihnen waren lediglich die Daten zum Zeitpunkt der Diagnose bekannt. Bei 107 (38%) dieser 281 Patienten wurde der Fragebogen vom behandelnden Hausarzt nicht retourniert, bei 32 (11% von 281) war der Fragebogen unvollständig ausgefüllt.

Bei 142 (31% von 453) konnte die Diagnose einer ET und PV nicht mit absoluter Sicherheit gestellt werden, respektive wurde die Diagnose im Verlauf der Erkrankung geändert. Bei 77 (54%) dieser 142 Patienten wurde der Fragebogen beantwortet.

Zur Analyse der Diagnosekriterien wurden die 311 (69% des gesamten Kollektivs) mit kompletten Daten berücksichtigt, d.h. 172 (38%) von den Patienten mit komplettem follow up und 139 (31%) der Patienten mit unvollständigem follow up. Bei 41 (13% von 311) dieser Patienten wurde eine DV, bei 139 (45% von 311) eine KM und bei 131 (42% von 311) sowohl eine DV als auch eine KM durchgeführt.

Zur Analyse der Blutungs- und TE-Komplikationen und der entsprechenden Therapie wurden Patienten mit vollständigem follow up (172, 38%) analysiert.

#### **Patientenkollektiv**

Unter den 311 Patienten mit gesicherter PV oder ET, hatten 116 (37%) eine ET und 195 (63%) eine PV. Davon hatten 58 (34%) der ET- respektiv 114 (66%) der PV-Patienten ein vollständiges follow up. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der PV war 62.4 Jahre

(Standardabweichung (SD) 13.9 Jahre) und bei der ET 58.6 Jahre (SD 17.6 Jahre). Das Geschlechterverhältnis war 1.1:1 (Männer:Frauen) bei den PV-Patienten und 0.9:1 (Männer:Frauen) bei den ET-Patienten. Die Frauen mit einer ET, respektive PV waren zum Zeitpunkt der Diagnose 57.6 Jahre (SD 19.3 Jahre) respektive 63.7 Jahre (SD 15.9) alt. Die Werte für die Männer mit ET sind 59.7 Jahre (SD 15.6 Jahre) und für die Männer mit PV 61.2 Jahre (SD 11.8 Jahre) (siehe Tabelle 2).

## Methodik der Diagnostik

Auf der Klinik für Hämatologie wurden konsequent die Richtlinien der *Polycythemia Vera Study Group* zur Diagnose der PV angewandt<sup>21</sup>. Zur Diagnose einer ET wurden sekundären Ursachen einer Thrombozytose (siehe Anhang 4, Seite 40), und seit Mai 1994, mittels DV eine PV ausgeschlossen. Falls morphologische oder zytogenetische Aspekte gegen eine andere Form des MPS (CML oder OMF) sprachen, wurde die Diagnose der ET gestellt.

Die DV wurden nach der Standardmethode durchgeführt. Dabei werden mit einer nuklearmedizinischen Untersuchung das Erythrozyten- und das Plasmavolumen bestimmt. Dazu werden zwei Blutröhrchen mit 10 ml venösem Blut entnommen. In der einen Blutprobe werden die Erythrozyten mit 51-Chrom markiert, während in der zweiten Blutprobe das Albumin mit 125-Jod markiert wird. Die radioaktiv markierten Proben werden in den Patienten reinfundiert und nach einer gewissen Zeit wird eine standardisierte Menge Blut abgenommen und aus den Konzentrationen der entsprechenden Nukleotide wird dann das Plasma- und Erythrozytenvolumen berechnet. Da das Albumin ist nur intravasal verteilt ist, kann aus der Verdünnung des Jod 125 markierten Albumins das Plasmavolumen berechnet werden. Genau wie aus der Verdünnung der Chrom 51 markierten Erythrozyten das Erythrozytenvolumen berechnet werden kann. In der Blutprobe wird mit dem  $\gamma$ -Zähler die Verdünnung der Isotope bestimmt (auto-gamma COBRA, Packard, Bioscience, Zürich (Schweiz))<sup>38</sup>. Das gesamte Blutvolumen ist die Summe des Erythrozyten- und des Plasmavolumens<sup>38</sup>. Das Gewicht und die Grösse des Patienten kann bestimmt werden und so können die Werte auf das „Lean Body Weight“ normiert berechnet werden. Die KM wurde entweder vom Hausarzt durchgeführt und zur Analyse zugeschickt, im hämatologischen Ambulatorium durchgeführt oder auf einer der internen oder externen zuweisenden Kliniken durchgeführt und zugeschickt. Die Ausstriche vom Aspirat wie auch die Biopsieschnitte wurden nach Pappenheim und mit Berlinerblau gemäss Standard Methode<sup>39</sup> gefärbt. Alle Schnitte wurden von zwei Hämatologen unabhängig von einander beurteilt. Die diagnostischen Kriterien der KM Befunde für ET und PV sind im Anhang 3 (Seite 39) zusammengefasst.

Im hämatologischen Labor des USZ wurden die Blutbilduntersuchungen nach der zum Zeitpunkt der Diagnose üblichen Methode veranlasst. Bis 1996 wurden die Blutproben durch den H3-Technicon, dann durch den Advia<sup>TM</sup> 120 analysiert (Bayer Diagnostics, Deutschland). Diese benutzen elektrooptische Detektoren, um den durch Blutzellen umgeleiteten Laser-Strahl, der proportional zur Blutzellenzahl ist (Laser-light-scattering-system), zu messen<sup>39</sup>. Die Hb-Konzentration wurde mit spektrometrischen Methoden (Wellenlänge: 540 nm) nach Verdünnung des Blutes mit der Drabkin's cyanide-ferricyanide Lösung bestimmt. Die Hkt-Werte wurden mit Lichtstreuung gemessen. Dabei wird jeder Durchgang der Zellen durch den Lichtstrahl in einen elektrischen Impuls, welcher proportional zur Zellvolumen ist, umgewandelt.

Die ALP Aktivität wurde im peripheren Blut mittels zytochemischer Färbung nach Rutenburg im Zytoplasma von Neutrophilen gemessen<sup>40</sup>.

Die Vitamin B<sub>12</sub>-Werte werden seit 1996 mit einem Access Immunoanalyser (Advia Centaur; Bayer Diagnostics, Deutschland) und vorher mit einem Radioimmunassays (RIA, Bio-Rad, Reinach, Schweiz) bestimmt. Die EPO-Werte wurden durch einen ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) dem Quantikine<sup>®</sup> IVD<sup>®</sup> (R&D Systems<sup>®</sup>, Minneapolis, USA) bestimmt. Verschiedene Normwerte wurden für die EPO-Werte angegeben, da sich die Sensitivität des ELISA-Testes während der Untersuchungsperiode änderte. Das CRP (C-reaktives Protein) wurde mit einem

immunturbidimetrischen Test (Technicon RA bis 1997, dann opeRA (Bayer Diagnostics, Deutschland)) gemessen.

Der Fibrinogenwert nach Clauss wurde mit dem BCS (Behring Coagulation System) und dem Reagenz Multifibren\* U (Firma Dade Behring, Deutschland) bestimmt. Dabei wird Thrombin im Überschuss zum Plasma gegeben. Die gemessene Gerinnungszeit ist abhängig von der Konzentration des gerinnbaren Fibrinogens. Je höher die Fibrinogenkonzentration, umso schneller erfolgt die Gerinnungsbildung und umgekehrt. Die im BCS gemessene Gerinnungszeit wird anhand von der im Gerät gespeicherten Eichkurve in g/L umgerechnet. Die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) und Tonometrie wurde mittels arterieller Blutgasanalyse in einem Oxymeter (AFL 912, Firma AFL, Schaffhausen, Schweiz) gemessen. Der jeweilige Untersucher hat die Milzgrösse sonographisch (Toshiba, Japan) bestimmt.

## **Therapieformen**

Um die Komplikationen der ET und PV, seien es TE oder Blutungen, zu verhindern wurden verschiedene Therapien eingesetzt. Neben AL oder H-Urea wurden ASS oder eine OAK eingesetzt. Um den Effekt der verschiedenen Therapieformen auf die untersuchten Komplikationen (TE, Blutung) zu erfassen wurden die Patienten gruppiert. Für die Einordnung war die Therapie zum Zeitpunkt der Diagnose entscheidend.

Folgende Gruppen wurden verglichen:

Eine Gruppe mit PV unter ASS wurde verglichen mit einer Gruppe unter ASS und AL.

eine Gruppe mit PV unter ASS mit einer Gruppe unter der Kombination von ASS und OAK.

eine Gruppe mit ET unter ASS mit einer Gruppe unter ASS und H-Urea

Weitere Gruppen konnten nicht verglichen werden, da die Patientenzahlen jeweils zu klein oder die Beobachtungszeit unter einer der Therapien zu kurz war.

Das Zeitintervall („time to event“) bis zur ersten Komplikation, sei es eine TE oder eine Blutung, wurde analysiert. Das Behandlungsintervall wurde definiert als Zeitspanne, zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose und einem möglichen Ereignis, d.h. eine TE, einer Blutung, dem Versand des Fragebogens (siehe Seite 9 und Anhang 6, Seite 42), der Zeitpunkt des Todes oder ein Therapiewechsel.

## **Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS Version 12 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Für den Vergleich von quantitativen Variablen wurde der Wilcoxon Rangsummen Test (Mann-Whitney U-Test oder Wilcoxon) verwendet; für den Vergleich qualitativer Variablen wurde der Fischer's Exact Test und Pearson Chisquare Test verwendet. Für ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde ein  $p$ -Wert  $\leq 0.050$  verlangt (Logrank).

Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden aus der Analyse der Zeitintervalle von thrombose-respektive blutungsfreien Intervallen unter Berücksichtigung der entsprechenden prophylaktischen Therapie erstellt und mittels Mantel's procedure analysiert. Ein signifikanter Unterschied der Therapien wurde mittels „Log Rank-Test“ und „Breslow-Test“ evaluiert. Die Null-Hypothese wurde bei einem  $p > 0.050$  verworfen.

## 4. Resultate

### Diagnostik der PV und ET

Zur Diagnose der PV wurden die Kriterien der *Polycythemia Vera Study Group* angewandt<sup>21</sup>. Eine Übersicht der hämatologischen Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose der ET oder PV findet sich in den Tabellen 3 und 4. Um einen Selektionsbias zwischen der Gruppe der Patienten mit „vollständigen follow up“ und der Gruppe mit „unvollständigem follow up“ auszuschliessen, wurden diese beiden Gruppen miteinander verglichen. Die Alters- und Geschlechtsverteilung war bei der ET und PV vergleichbar (siehe Tabelle 2).

### Patienten mit PV

Bei den Patienten mit einer PV (195 Patienten) fand sich für keines der erfassten Kriterien ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit vollständigem respektive unvollständigem follow up (siehe Übersicht in Tabelle 3; *p*-Werte nicht dargestellt). Analysiert wurden die Alters- und Geschlechtsverteilung, hämatologische- und DV-Werte sowie Milzgrösse und SO<sub>2</sub>. Das ist ein Hinweis, dass die Gruppe mit vollständigen Verlaufsdaten wahrscheinlich keine selektionierte Untergruppe darstellt.

Da zur Diagnose der PV die Kriterien der *Polycythemia Vera Study Group* angewandt wurden, erfüllten zum Zeitpunkt der Diagnose 142 Patienten (99% der 143 Patienten bei welchen den Erythrozytenvolumen bekannt war) das erste Hauptkriterium des erhöhten Erythrozytenvolumens. Die Werten waren alle über 125% der Norm (194.8% als Mittelwert der gesamten PV Population, mit SD 51.3%) ausser eine Ausnahme. Ein einziger Patient hatte ein normales Erythrozytenvolumen (119% der Norm; Norm zwischen 75 und 125%), bedingt durch eine kurz vor der Untersuchung aufgetretene anämisierende gastrointestinale Blutung und der bekannten Vorwerte wurde er trotzdem als PV diagnostiziert. Die von *Polycythemia Vera Study Group* empfohlene Einheit in mL/Kg KG war in den älteren Befunden der Klinik für Hämatologie in mehreren Fällen nicht angegeben (53 Patienten). Es wurde im untersuchten Zeitintervall die Erhöhung in Prozenten der Normwerte für Erythrozyten-, Plasma- oder Blutvolumen konsequent bevorzugt (Normwert 75% bis 125% (WHO))<sup>38, 41</sup>. 84% (147 Patienten) der PV-Patienten mit bekannter Erythrozytenzahl (176 Patienten), hatten eine absolute Erythrozytose ( $>5.1 \times 10^6$  Ery/ $\mu$ L bei Frauen oder  $>5.9 \times 10^6$  Ery/ $\mu$ L bei Männern), 13% (23 Patienten) eine normale Erythrozytenzahl und 6 (3%) Patienten zeigten eine erniedrigte Erythrozytenzahl ( $<4.5 \times 10^6$  Ery/ $\mu$ L). Alle Patienten mit normaler oder erniedrigter Erythrozytenzahl (29 Patienten) hatten ein erhöhtes Erythrozytenvolumen.

Das zweite PV-Hauptkriterium (SO<sub>2</sub> > 90%) wurde von 99% der 141 Patienten mit erwähnter SO<sub>2</sub> erfüllt (Mittelwert 96.6%, SD 2.4%). Bei einem Patienten in der Gruppe mit vollständigen Daten war der Wert unter 90% (87.9%), bedingt durch das gleichzeitige Vorliegen einer schweren chronisch obstruktiven Lungenkrankheit (COPD) mit konsekutiver leichter Hypoxämie.

Das dritte Hauptkriterium, das Vorliegen einer Splenomegalie, lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 18 (14%) der 133 nicht vor. Bei den 115 (87%) Patienten mit Splenomegalie, hatten 5% (6 Patienten) eine Milzlänge über 18 cm und 7% (9 Patienten) eine Milztiefe über 8 cm. Als Normalwert wurde eine Milzlänge bis 12 cm und eine Milztiefe bis 4 cm angenommen<sup>42</sup>.

Von den Nebenkriterien fand sich bei 115 (65%) von 176 PV-Patienten eine Thrombozytose ( $>400'000$  Tc/ $\mu$ L). Die restlichen 33% (58) der PV-Patienten hatten eine normale Thrombozytenzahl (Normwert: 150'000-400'000 Tc/ $\mu$ L) und 2% (3) hatten eine Thrombopenie (2 davon mit Splenomegalie und respektiv 84'000 und 111'000 Tc/ $\mu$ L, ein einziger mit normal grosser Milz hatte 138'000 Tc/ $\mu$ L).

Eine Leukozytose ( $>11'300$  Lc/ $\mu$ L) fand sich bei 106 (61%) der 175 PV-Patienten. Die Leukozytenwerte waren bei diesen 106 Patienten im Mittel 15'790 Lc/ $\mu$ L (SD 542 Lc/ $\mu$ L). Zum Ausschluss einer latenten oder manifesten Entzündung wurde jeweils ein CRP Wert und das Fibrinogen bestimmt. Ein einziger Patient mit Leukozytose (16'750 Lc/ $\mu$ L) hatte gleichzeitig ein leicht erhöhtes CRP von 11.7 mg/dL (Norm <10). Alle andere 105 hatten normale CRP-Werte. Bei

9 Patienten (9%) mit Leukozytose (106 Patienten) war das Fibrinogen, ebenfalls ein möglicher Hinweis für eine latente Entzündung, leicht erhöht. Bei diesen war der Fibrinogenwert über 4.0 g/L bei einem Mittelwert 5.09 g/L und einer SD von 0.83 g/L.

Ein PV-Patient (3'800 Lc/ $\mu$ L) wies eine leichte Leukopenie (< 4'400 Lc/ $\mu$ L) ohne gleichzeitige Thrombozytopenie oder Entzündungszeichen (CRP 0) auf. Er hatte jedoch eine Splenomegalie und so wurde dieser Wert in diesem Rahmen interpretiert.

Unter den 135 Patienten mit einer PV wurde eine ALP bestimmt. Bei 66% (89 Patienten) war der ALP-Wert (> 146 Index; Mittelwert 177, SD 22) erhöht. Bei 34% (46) dieser 135 Patienten war der Wert normal (Mittelwert 102, SD 39).

39% (55) der 141 Patienten bei denen ein Vitamin B<sub>12</sub>-Wert bestimmt wurde, war er erhöht. Im Verlauf der Untersuchungsperiode hat sich, da die Bestimmung umgestellt wurde, der Normwert geändert (bis und mit 1995 200-900 pg/mL und ab 1996 180-540 pg/mL). Zur Analyse wurden nur die nach der jeweiligen Norm geltenden erhöhten Werte berücksichtigt.

Der EPO-Wert wurde während der Untersuchungsperiode mit unterschiedlichen ELISA-Kits bestimmt. Die dabei angegebenen Normwerte variierten. Von den 78 bestimmten EPO Werten waren alle unter oder im Normbereich. Da in der älteren ELISA Tests keine zuverlässige Angaben möglich waren, um zwischen einem erniedrigten Wert und einem normalen Wert zu unterscheiden, können hier wir keine Aussagen hinsichtlich der WHO-Kriterien machen, die einem eindeutig erniedrigten EPO Wert beinhalten. Es fanden sich jedoch in der untersuchten Population keine erhöhten Werte, so dass bei keinem Patient ein Hinweis für einen EPO-produzierenden Tumor gefunden wurde.

Weitere Angaben zu den bestimmten Werten finden sich in einer Übersicht in Tabelle 3.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der verwendeten Diagnosekriterien bei der PV.

Bei 52% (101) der 195 Patienten mit PV sind uns alle *Polycythemia Vera Study Group* - Kriterien bekannt und konnten so in dieser Tabelle aufgenommen werden.

Positive Hauptkriterien	Positive Nebenkriterien	Zahl Patienten	% von 101 Patienten
3	4	6	6%
3	3	25	25%
3	2	21	21%
3	1	20	20%
3	0	6	6%
<b>3</b>	<b>4, 3, 2, 1 oder 0</b>	<b>78</b>	<b>77%</b>
2	4	2	2%
2	3	12	12%
2	2	7	7%
<b>2</b>	<b>4, 3 oder 2</b>	<b>21</b>	<b>21%</b>
2*	1*	2*	2%*

\* Bei den 2 (2%) Patienten mit nur 2 Hauptkriterien und 1 Nebenkriterium, wurde die Diagnose einer PV aufgrund morphologischer Kriterien im KM gestellt.

## Patienten mit ET

Bei den 116 Patienten mit einer ET fand sich für keines der erfassten Kriterien ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit vollständigem (58 Patienten) respektive unvollständigem (58 Patienten) follow up (siehe Übersicht in der Tabelle 4; *p*-Werte nicht dargestellt).

Das Hauptkriterium einer Thrombozytose ( $> 450'000$  Tc/ $\mu$ L) wurde bei 99% der Patienten (110 von 111 ET-Patienten mit Bestimmung der Thrombozytenzahl; Mittelwert  $1'009'423$  Tc/ $\mu$ L, SD  $487'499$  Tc/ $\mu$ L) nachgewiesen. Ein Patient hatte eine normale Thrombozytenzahl ( $357'000$  Tc/ $\mu$ L), eine Splenomegalie eine normale Leukozytenzahl ( $7'000$  Lc/ $\mu$ L). Morphologisch wurde bei diesem Patienten mit dem Nachweis von Riesenmegakaryozyten in der KM-Untersuchung, die Diagnose einer ET gestellt und die Tc-Zahl wurde im Rahmen der Splenomegalie interpretiert. Die DV-Untersuchung war bei diesem Patienten mit einem normalen Erythrozytenvolumen normal.

In Zweifelfälle wurde bei Verdacht hinsichtlich einer ET eine DV-Untersuchung durchgeführt, um eine PV mit Sicherheit auszuschliessen oder nachzuweisen. Die anderen MPS, die CML oder OMF, wurden mit anderen diagnostischen Kriterien ausgeschlossen. Bei 28 (24%) Patienten mit einer gesicherten ET wurde das Erythrozytenvolumen bestimmt. Bei 25 (89%) Patienten war das Erythrozytenvolumen (Mittelwert 111% der Norm und SD 9.4%) normal. Bei 3 (11%) war es erhöhte mit jeweils 191, 131 und 129% (Norm: 75-125%). Trotzdem wurde die Diagnose der ET mittels morphologischen Kriterien im gestellt. Die erhöhten Werte des Erythrozytenvolumens wurde bei allen 3 Patienten durch eine Hypoxämie bei Vorliegen einer COPD oder schwerer Herzinsuffizienz interpretiert. Diese 3 Patienten hatten normale oder verminderte Hb-Werte (Mittelwert 14.0 g/dL, SD 1.8 g/dL). Die Patientin mit Erythrozytenvolumen von 191% der Norm besass ein erhöhter Hkt (49.9%) und eine Erythrozytose (5.45 Mio Ery/ $\mu$ L). Die anderen 2 Patienten hatten normale Hkt und Erythrozytenzahlen (Hkt 45.6 und 36.4% und respektiv 5.01 und 4.54 Mio Ery/ $\mu$ L).

Bei 4 Frauen (4%) der 111 Patienten mit einer ET fand sich ein erhöhter Hb-Wert. Der Mittelwert in dieser Gruppe war 15.98 g/dL (SD 1.15 g/dL) mit einem Range von 15.40-17.70 g/dL. Bei keiner dieser 4 Frauen wurde den Erythrozytenvolumen bestimmt. 3 (75%) Patientinnen von dieser 4 hatten einen erhöhten Hkt (Mittelwert 49.4%, SD 5.8%). Eine einzige Patientin hatte einen normalen Hkt-Wert (43%).

Der Hkt war bei 6 (6%) ET-Patienten mit Hkt-Bestimmung (108 Patienten) (Mittelwert 48.77%, SD 3.91%, alle waren ♀; Hkt-Norm bei ♀ 36 - 45%) erhöht. Diese Werte wurden nicht weiter analysiert oder kommentiert. Die Mehrheit der untersuchten Patienten mit ET (54%; 58) hatten einen normalen Hkt-Wert (Mittelwert ♂/♀ 44.38%/39.72%, SD 2.41%/2.70%). 41% (44) der Patienten hatten einen Hkt-Wert unter der Norm (Mittelwert ♂/♀ 38.35%/33.72%, SD 3.37%/1.72%). Von diesen 44 Patienten hatten 38 (86%) auch ein verminderten Hb-Wert, davon 26 ♂ und 12 ♀ (Mittelwert ♂/♀ 12.18/11.23 g/dL, SD 1.37/0.62 g/dL).

Eine Erythropenie waren bei 50 (45%) der 110 ET-Patienten mit Erythrozytenzahlbestimmung vorhanden, während 5 (5%) Patienten einer Erythrozytose zeigten. Von diesen 5 Patienten, hatten 4 auch einen erhöhten Hkt-Wert (Mittelwert 49.6%, SD 4.6%) und 2 hatten erhöhte Hb-Werte (Mittelwert 16.3 g/dL, SD 1.2 g/dL). Nur bei einer Patientin wurde ein Erythrozytenvolumen bestimmt (191% der Norm). Das war die Patientin mit der schweren COPD und Hypoxämie.

Bei keinem der Patienten fanden sich anamnestisch oder klinisch Zeichen für eine sekundäre Ursache einer Thrombozytose (siehe Anhang 4). So waren die CRP-Werte, als Marker für eine Entzündung durchwegs normal. Der Mittelwert der CRP-Werte war 0.47 mg/dL (SD 1.28 mg/dL).

Der Mittelwert für das Fibrinogen war 3.05 g/L (SD 1.03 g/L). Bei 23 Patienten (82% von 28 Patienten für welche den Fibrinogenwert bekannt ist) war der Fibrinogenwert normal, aber er war bei 5 (18%) erhöht. Bei diesen 5 (18%) Patienten war der Fibrinogenwert im Durchschnitt leicht erhöht (Mittelwert 4.70 g/L, SD 0.62 g/L) mit einem Höchstwert von 5.60 g/L (Norm bis 4 g/L). Isoliert erhöhte Fibrinogenwerte können durch eine Entzündung oder durch genetische Faktoren bedingt sein<sup>43</sup>. 23 (45%) Männer (♂) und 37 (62%) Frauen (♀) mit der Diagnose einer ET und bekannte Hb-Wert (111 Patienten, davon 51 ♂, 60 ♀) hatten einen normalen Hb-Wert (Mittelwert

♂ 14.81 g/dL, SD 0.62 g/L; Mittelwert ♀ 13.48 g/L, SD 0.76 g/L; Normwert ♂ 14.0-17.4 g/dL und ♀ 12.3-15.3 g/dL).

28 ♂ (55%) und 19 ♀ (32%) waren anäm (Hb-Mittelwert ♂ 12.26 g/dL, SD 1.35 g/dL; und Mittelwert ♀ 11.47 g/dL, SD 0.64 g/dL) zum Zeitpunkt der Diagnose. Bei 8 (17%) dieser Patienten (47) wurde den Ferritinwert bestimmt (Mittelwert der Ferritin 194.5 ng/mL, SD 185.3 ng/mL; Range 10-510 ng/mL; Normal von 10 bis 180 ng/mL). Die CRP-Werte waren bei all diesen Patienten normal. Es lag in keinem Fall ein Eisenmangel vor. Alle anämische Patienten (47) besitzen den „mean corpuscular volume“ (MCV)-Wert (Mittelwert 87.5 fL, SD 7.6 fL, Range 64-112 fL; Normal zwischen 80 und 100 fL). Davon waren 4 (9% von 47) mikrozytäre Anämien (Mittelwert MCV 71.5 fL, SD 7.1 fL). Bei keinem dieser Patienten wurde ein Ferritinwert bestimmt. Bei diesen 4 Patienten kann das Vorliegen einer sekundären Thrombozytose im Sinne eines Eisenmangels nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Bei 29 ET-Patienten wurde eine Blutgasanalyse durchgeführt. Ein Patient (3%) hatte eine SO<sub>2</sub> unterhalb der Norm (>90%). Er wurde als Raucher identifiziert und hatte ein Erythrozytenvolumen von 111 % der Norm.

Eine Splenomegalie fand sich bei 39% (35) der 89 ET-Patienten bei denen eine Abdomensonographie durchgeführt wurde. Von diesen 35 Patienten zeigten 2 eine deutliche Milzvergrößerung: eine Patientin (3%) hatte eine Milzlänge von 20 cm bei einer unbekannten Milztiefe und ein andere (3%) eine Milztiefe von 13 cm bei Milzlänge von 16 cm.

27 (24%) der 111 ET-Patienten mit Leukozyten-Werte hatten eine Leukozytose (Maximalwert 22'000 Lc/ µL, Mittelwert 12'409 Lc/µL, SD 2'437 Lc/µL), und 80 (72%) hatten eine normale Leukozytenzahl (Mittelwert 7'855 Lc/µL, SD 1'274 Lc/µL). Die restlichen 4 (4%) hatten eine Leukozytopenie (Minimalwert 1'000 Lc/ µL, Mittelwert 2'740 Lc/µL, SD 1'566 Lc/µL). 1 (25%) dieser 4 Patienten hatte eine Splenomegalie und Thrombozyten-Wert von 958'00Tc/µL. Somit wurde ein Teil der Leukopenie als Ausdruck eines Hypersplenismus gesehen.

Bei 18 (43%) ET-Patienten mit ALP-Bestimmung war die ALP erhöht. Der Höchstwert war 251 (Normwert: 31-146).

Der Vitamin B<sub>12</sub>-Wert war bei 6 (18%) der 34 ET-Patienten mit Vitamin B<sub>12</sub> Bestimmung erhöht. Die Interpretation dieser Werte ist schwierig. Da die erhöhten Vitamin B<sub>12</sub>-Werte durch eine vermehrte Freisetzung von Transcobalamin auf den myelopoietischen Zellen stammt; stellt sich die Frage ob sich aus diesen Fällen später eine PV oder ein anderes MPS entwickelt hat. Bei einer dieser 6 Patienten hat sich im Verlauf eine OMF entwickelt, bei 3 Patienten wurde im follow up die Diagnose eine ET bestätigt und bei den restlichen 2 Patienten ist kein follow up bekannt.

20 (74%) der 27 ET-Patienten mit Plasmavolumenbestimmung zeigten einen in der Norm liegenden Wert (Mittelwert 109%, SD 11%). 13 hatten eine Splenomegalie. Nur 26% (7 Patienten) der analysierten Patienten zeigten einen erhöhten Wert in des Plasmavolumens (Mittelwert 153%, SD 26%).

21 (77%) der 27 ET-Patienten mit Blutvolumenbestimmung hatten einen in der Norm liegenden Wert (Mittelwert 110%, SD 9%). 13 davon hatten eine Splenomegalie. Ein erhöhtes Blutvolumen wurde nur bei 6 Patienten (22%) festgestellt (Mittelwert 147%, SD 21%).

Bei allen untersuchten ET-Patienten war der EPO-Wert nicht erhöht. Bezüglich des Testverfahrens verweisen wir auf die Angaben im Kapitel Methodik der Diagnostik.

## **Angewandte Methode für die Diagnose der PV und ET in der untersuchten Zeitperiode**

In zwei-Jahres Intervallen wurde untersucht, welche diagnostische Methoden angewandt wurden zur Diagnose einer PV oder ET (siehe Tabelle 5 und Graphiken 1 und 2). Zur Diagnose einer PV könnte eine KM-Untersuchung mit nachfolgender DV-Untersuchung oder eine isolierte DV-Untersuchung ausreichen. In Einzelfällen könnte die Diagnose einer PV mittels isolierter KM-Untersuchung erfolgen. Zur Diagnose einer ET kann eine isolierte KM-Untersuchung ausreichen. In

gewissen Fällen, kann zur Ausschluss einer PV zusätzlich die von der *Polycythemia Vera Study Group* erwähnten Kriterien berücksichtigt werden, insbesondere auch eine DV-Untersuchung.

### **Patienten mit PV**

In Verlauf der Jahre hat sich das Verhältnis der angewandten Methode in der Diagnostik der PV kaum geändert (siehe Graphik 1). In einem grossen Anteil (94 Patienten, 57.3% der 164 Patienten mit PV-Diagnose zwischen 1992 und 2001) wurde sowohl eine KM als auch eine DV-Untersuchung durchgeführt. In lediglich 23.8 % (39 Patienten) (Minimalwert 10% zwischen 1996-97 und maximalwert 36.6% zwischen 2000-2001) wurde die Diagnose nur mit einer DV-Untersuchung gestellt. Das kann auch dadurch bedingt sein, dass als erste Untersuchung häufig ein extern durchgeführtes und zugeschicktes KM zu Verfügung stand, die dann die Diagnose MPS ergab- Zur genaueren Klassifizierung des MPS ist dann eine DV Untersuchung empfohlen worden. Es wurde in 81.1% (133 Fälle) eine DV-Untersuchung durchgeführt mit oder ohne zusätzliche KM-Untersuchung. In 31 Fälle (18.9%) lag eine isolierte KM-Untersuchung, die zur Diagnose einer PV führte, vor.

### **Patienten mit ET**

Im untersuchten Zeitintervall fand zunehmend eine Verschiebung der angewandten Methodik zur Diagnose einer ET statt ( $p$ -Wert = 0.026). Zunehmend wurden nicht nur eine KM-Untersuchungen sondern zusätzlich eine DV-Untersuchung zur Diagnose einer ET angewandt. So wurde zwischen 1992 und 1993 in 100% (19 Patienten) lediglich eine KM-Untersuchung durchgeführt. Im letzten Zeitintervall (2000-2001) wurden in 56.5% (13 von 23 Fällen) nur eine KM Untersuchung und in 43.5% (10 Patienten) sowohl eine KM als eine DV-Untersuchung veranlasst.

Insgesamt wurde in 79 Fällen (75.2% von 105 ET-Patienten mit Diagnose zwischen 1992 und 2001) die ET Diagnose mit einer isolierten KM Untersuchung gestellt und in 26 Fällen (24.8%) wurden beide Untersuchungen veranlasst.

### **Thromboembolische und Blutungskomplikationen**

Eine Übersicht der TE- und Blutungskomplikationen der Patienten mit einer ET oder PV mit vollständigen follow up findet sich in Tabelle 6 resp. Tabelle 7. Die während der 10 Jahren Beobachtungszeit diagnostizierten Komplikationen wurden nach dem Ort und Häufigkeit ihres Auftretens und deren Schweregrad eingeteilt. So wurden bei TE, Ereignisse im arteriellen oder venösen System und bei Blutungen wurden oberflächliche und innere Blutungen unterschieden. Das erste aufgetretene Ereignis (Thrombose oder Blutung) wurde für die Erstellung von Überlebenskurven (Kaplan-Meier Kurven oder Ereigniskurven) für die entsprechende Komplikation in separaten Kolonnen der Tabellen 6 und 7 aufgelistet. Diese letzten Ereignisse wurden zur Analyse der verschiedenen Therapien benutzt (Siehe Graphiken 3 bis 14).

### **114 PV-Patienten mit vollständigem follow up**

Bei den 195 untersuchten Patienten mit einer PV fand sich bei 58% (114) der Patienten ein vollständiger follow up. Die nun beschriebenen Ereignisse beziehen sich auf diese Patientenpopulation. Von den insgesamt 31 aufgetretenen TE traten 22 (71%) im venösen und 9 (29%) im arteriellen Stromgebiet auf (siehe auch Tabelle 6). Die venösen TE sind vor allem im Bereich der unteren Extremität und Beckenvenen aufgetreten (10 von 22, 45%). Symptomatische Lungenembolien traten in 27% (6) der Fälle auf. 5 (23%) der venösen TE traten im mesenterialen Stromgebiet inkl. eines Falles mit Budd Chiari Syndrom auf. Zusätzlich trat ein isolierter Fall einer Sinusvenenthrombose auf.

Von den 9 arteriellen Thrombosen traten 56% (5) im Bereich der oberen Extremitäten auf. Dies ist ein ungewöhnlicher Ort für arterielle Thrombosen. Zusätzlich wurde je ein Ereignis in folgendem Stromgebiet beschrieben: Mesenterialarterie, Intrakranialarterie, Koronargefäss und Augenarterie. Zwei TE, beide im venösen Stromgebiet, führten zum Tod: eine Lungenembolie unter OAK und ein



Verschluss des Sinus sagitalis unter ASS- Therapie. In dem untersuchten PV-kollektiv wurde im Durchschnitt eine TE alle 23 Jahre beobachtet.

Die Therapie zum Zeitpunkt der TE aufgetreten, ist uns nur in 13 Fälle bekannt. In 5 Fällen war der Patient unter einer Therapie mit ASS und in 4 Fällen unter einer Kombinationstherapie mit ASS und AL. Die verbleibenden 4 Patienten wurden jeweils mit AL, mit Clopidogrel und H-Urea, mit ASS und H-Urea oder mit ASS und <sup>32</sup>P therapiert. Der Hkt resp. die Tc-Zahl zum Zeitpunkt dieser Ereignisse ist uns nicht bekannt, wir können also nichts zur Effizienz der eingesetzten Therapie sagen.

Während der Beobachtungszeit sind insgesamt 42 Blutungen bei PV Patienten beobachtet. Davon waren 24 (57%) innere und 18 (43%) oberflächliche Blutungen (siehe auch Tabelle 7). Als innere Blutungen galten folgende Lokalisationen: Gastrointestinale-, Retroperitoneale-, Intrazerebrale-, Subarachnoidale-, Urogenitale-, Lungen- (oder Bronchial-), Pleurale-, intraoculäre-, und intramuskuläre Blutungen. Als oberflächliche Blutungen galten: Konjunktivale und Hautblutungen, Epistaxis oder hämorrhoidale Blutungen. Die Blutungen traten v.a. im Gastrointestinaltrakt auf (10 Blutungen, 23.8%). Unter welcher Therapie diese Blutungen aufgetreten sind, ist uns nur in 15 Fällen bekannt. Sechs traten unter ASS und AL und 5 unter ASS auf. Die restlichen 4 Patienten waren unter AL und OAK, ASS und OAK, ASS und Anagrelid und <sup>32</sup>P und OAK.

Leichte Blutungen wie Epistaxis (8, 19%) oder kutane Hämatome (8, 19%) sind ebenfalls oft beschrieben worden. Da diese Blutungstypen nicht immer zu einem Arztbesuch führen gehen wir hier von einem „underreporting“ aus. Auch hier ist uns der Hkt oder Tc-Zahl zum Zeitpunkt dieser Ereignisse nicht bekannt.

Eine der Blutungsepisoden war tödlich. Dabei handelt es sich um eine Subarachnoidalblutung. Hier lag autopsisch ein Glioblastome multiforme vor, was diese ungewöhnliche Blutungslokalisation begünstigt hat.

Somit wurde alle 17 Jahren nach der Diagnose einer PV eine Blutungskomplikation beobachtet., Davon 25% im Gastrointestinaltrakt. 3 (3%) Patienten mit PV haben im Krankheitsverlauf eine AML und fünf (4%) eine Markfibrosierung entwickelt. Die 3 Fälle mit AML traten im Durchschnitt 181 Monate nach Diagnosestellung (SD 105 Monate; Range 61-252 Monate) auf. Die 5 Fälle mit Markfibrose wurden in Durchschnitt 108 Monate nach Diagnosestellung (SD 48 Monate; Range 62-175 Monate) beobachtet. Einer der 3 Patienten mit AML erhielt im Verlauf seiner Krankheit <sup>32</sup>P. Keiner dieser Patienten erhielt H-Urea. Zwei der 5 Patienten mit Markfibrosierung, wurden mit <sup>32</sup>P oder mit H-Urea behandelt. In unserer Beobachtungsperiode sind 3 dieser Patienten verstorben (2 mit AML und 1 mit einer Markfibrosierung). Unter den 114 PV Patienten sind uns 21 Todesfälle bekannt, 6 im Zusammenhang mit dem MPS (3 wegen TE oder Blutungen und 3 wegen AML oder Markfibrosierung) aufgetreten. Die übrigen 15 Todesursachen haben keinen Zusammenhang mit dem vorliegenden MPS oder ist die Todesursache uns nicht bekannt.

### **58 ET Patienten mit vollständigem follow up**

Bei den 116 untersuchten Patienten mit einer ET fand sich bei 58 (50%) ein vollständiger follow up. Die nun beschriebenen Ereignisse beziehen sich auf diese Patientenpopulation. Es wurden 5 (9%) TE bei 58 ET-Patienten mit vollständigem follow up beobachtet (Tabelle 6). Vier dieser TE waren im venösen (2 tiefe Beinvenenthrombosen, 2 Lungenembolien) und eine war im arteriellen Stromgebiet (Beinarterienverschluss). Die Therapie zum Zeitpunkt dieser TE, ist uns nur in 3 Fälle bekannt. 2 Patienten waren unter ASS und H-Urea, einer unter ASS. Keine der TE war tödlich. Die Tc-Zahl ist uns in keinem der Fälle bekannt. Die Inzidenz der TE war somit bei den ET-Patienten mit 0.015 Ereignissen pro Jahr niedriger als die 0.044 Ereignisse pro Jahr bei den PV-Patienten.

Bei 20 (34%) der 58 ET Patienten wurden Blutungsepisoden beobachtet (siehe auch Tabelle 7). 11 (55%) Blutungsepisoden waren innere Blutungen und 9 (45%) oberflächliche Blutungen. Bei den inneren Blutungen wurden vor allem gastrointestinale Blutungen (7, 35% aller Blutungen) beobachtet. Epistaxis war bei den oberflächlichen Blutungen am häufigsten (5, 25% aller Blutungen). Somit sind die gastrointestinalen Blutungen und Epistaxis für 12 (60%) der 20

Blutungsepisoden verantwortlich. Die Tc-Zahl zum Zeitpunkt der Blutungskomplikation ist uns nicht bekannt. In 14 Fällen ist uns die Therapie zum Zeitpunkt der BE bekannt: 10 traten unter ASS, bei 2 unter der Kombination von ASS und H-Urea, eine unter ASS und OAK und eine ohne Therapie auf. Eine der gastrointestinalen Blutungen war tödlich. Somit ergab sich bei den 58 Patienten eine Blutungsinzidenz von 0.059 pro Jahr. Dies ist mit Blutungsinzidenz der PV-Patienten (0.059) vergleichbar. In 2 (3%) Fällen wurde im Verlauf eine AML und in 4 (7%) eine Markfibrosierung diagnostiziert. Keiner dieser Patienten erhielt <sup>32</sup>P oder H-Urea. Der eine Fall trat 48 Monate und der zweite 63 Monate nach der ET Diagnose auf, beide wurden lediglich mit ASS therapiert. Beide Fälle mit AML sind in unserer Beobachtungsperiode verstorben. Keiner der Fälle mit Markfibrosierung ist verstorben.

### **Therapeutische Massnahmen bei ET und PV**

Eine Übersicht der Therapien, die bei den PV- oder ET-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose angewandt wurden, findet sich in der Tabelle 8. Die initiale Therapie bestand bei 100 (88%) der 114 PV Patienten und bei 54 (93%) der 58 ET-Patienten aus ASS oder Clopidogrel (je 2 Patienten mit PV und ein Patient mit ET). 48 (42%) der PV-Patienten erhielten eine Kombinationstherapie von ASS und AL und 15 (26%) der ET-Patienten eine Kombinationstherapie von ASS und H-Urea. 28 (25%) der PV-Patienten und 35 (60%) der ET-Patienten erhielten lediglich ASS. Ein (1%) der PV Patienten und 3 (5%) der ET-Patienten erhielten gar keine medikamentöse oder AL-Therapie zum Zeitpunkt der Diagnose. Obwohl eine Kombinationstherapie von OAK und Tc-aggregationshemmende Medikamente (ASS oder Clopidogrel) oder 2 Tc-aggregationshemmende Medikamente (Clopidogrel und ASS) mit einer hohen Blutungsneigung mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert sind, sind 15% der Patienten mit einer dieser Kombinationen therapiert <sup>36</sup>. Eine Kombination von OAK und ASS mit oder ohne weitere Zusatztherapien wurden bei 11 (10%) der 114 PV Patienten und bei 3 (5%) der 58 ET-Patienten durchgeführt. Clopidogrel, ein Medikament, dass weder bei der ET noch bei der PV untersucht ist, wurde alleine oder in Kombination in 2 (2%) der PV und bei 1 (2%) der ET-Patienten verschrieben. Lediglich ein Patient (1%) in der PV Gruppe erhielt  $\alpha$  Interferon. Da 18 verschiedene Therapiekombinationen bei wenigen Patienten (<5 in jeder Gruppe) angewandt wurden, konnten diese bei weiteren Analysen nicht berücksichtigt werden. Wir verglichen folgende Therapien, ASS, ASS in Kombination mit OAK, ASS in Kombination mit H-Urea, ASS und AL oder isoliert AL. (siehe Tabelle 8). Dies entspricht den gewählten Therapieformen bei 89 (78%) der 114 PV-Patienten. Bei der PV-Gruppe konnte die Kombination von ASS und H-Urea nicht analysiert werden, da sich nur 3 Patienten in dieser Gruppe befanden. Somit wurden 86 (75%) Therapieformen der 114 Patienten weiter analysiert.

Die Kombinationen mit AL oder isolierte AL, sind bei der ET-Gruppe nicht relevant, da sie nicht durchgeführt wurden. In der ET-Gruppe, wurden nur 2 (3%) der Patienten mit ASS und OAK behandelt und wurden deshalb nicht berücksichtigt. Hier konnten somit die gewählte Therapieform von 50 (86%) der 58 ET-Patienten weiter analysiert werden (siehe auch Tabelle 8).

Somit konnten 86 Patienten der PV-Gruppe verglichen werden: ASS (28, 33%), ASS und AL (48, 57%); ASS und OAK (5, 10%) und isolierter AL (5, 10%). In der ET-Gruppe wurden 50 Patienten (86%) in folgenden Gruppen verglichen: isolierte ASS-Therapie (35 Patienten, 70%) mit ASS und H-Urea (15 Patienten, 30%).

Endpunkt dieser Vergleiche waren Blutungs- oder TE-Komplikationen, die unter diesen Therapiemodalitäten aufgetreten sind. Die Zeit, die die Patienten mit einer bestimmten Therapie behandelt wurde, ist als Beobachtungszeit in Monaten erfasst worden. Mit diesen Angaben wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt (Tabelle 9 und 10 und in den Graphiken 3-14). Die mittlere Beobachtungszeit in Monaten unter einer bestimmten Therapie und deren statistischer Vergleich bis zum ersten Ereignis (TE oder Blutung) sind in der Tabellen 9 und 10 ersichtlich.

Es fand sich für die PV-Gruppe für keine der Therapien ein Unterschied bezüglich TE oder Blutungen (*p*-Werte in der Tabellen 9 und 10). Das bedeutet, dass eine alleinige ASS-Therapie im Vergleich zu einer Kombinationstherapie von ASS und AL, oder eine alleinige AL-Therapie in

unserem Patientenkollektiv mit PV keinen signifikanten Vorteil bezüglich TE, aber auch keine vermehrten Blutungskomplikationen mit sich gebracht hat.

Bei PV-Patienten hat die Kombinationstherapie ASS und AL hat in im Vergleich zur ASS tendenziell besser abgeschnitten hinsichtlich dem Auftreten von TE. Dies hat jedoch in unserer Analyse keine Signifikanz erreicht ( $p$ -Wert = 0.084). Der Vergleich der Therapiegruppen ASS vs. ASS und H-Urea bei ET-Patienten findet sich in Graphik 9 und 10. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Endpunkte TE und Blutungen ( $p$ -Wert = 0.165 für TE und 0.232 für Blutungen); somit gelten in unserer Analyse beide Therapien als gleichwertig.

Schlussendlich wurden die Kombinationstherapie von ASS und OAK bei PV- Patienten untersucht (siehe auch Graphiken 11-14). Diese Therapie wurde mit ASS mit oder ohne AL verglichen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde zwischen den beiden Therapievergleichen nicht erreicht wegen der kleinen Fallzahlen.

## 5. Diskussion

PV und ET sind MPS mit einem benignen Verlauf über Jahre, der durch das Auftreten von hämorrhagischen oder thrombotischen Komplikationen kompliziert wird<sup>3, 8, 20, 44, 45</sup>. Studien zur Diagnostik und Verlauf der PV und ET sind gekennzeichnet durch die schwierige Patientenselektion, da die Krankheiten relativ selten sind, und die Schwierigkeit des follow up bei den seltenen Ereignissen einer Thrombose oder Blutung im Verlauf.

Wir konnten 453 Patienten mit der Diagnose eines MPS retrospektiv erfassen, die an der Klinik für Hämatologie des USZ in einem Zeitraum von 10 Jahren diagnostiziert wurden. Davon hatten 69%, d.h. 311 entweder eine ET oder eine PV und bei 31% (142 Patienten) konnte eine definitive Zuordnung der Diagnose anhand unserer Unterlagen nicht gemacht werden. Dazu gibt es kaum vergleichende Daten in der Literatur. Beim grössten Teil (84 Patienten; resp. 59% der 142 Patienten) war die definitive Zuordnung zur ET oder PV nicht möglich aufgrund der morphologischen Untersuchung des KM. Weitere Untersuchungen wurden unseres Wissens bei diesen Patienten nicht durchgeführt. Die Diagnostischen Kriterien haben sich im Laufe der Jahre geändert und waren auch im Zeitraum der Studie nicht einheitlich im europäischen und amerikanischen Raum<sup>17, 46, 47</sup>.

Somit war es uns möglich bei den verbleibenden 311 Patienten, 195 PV und 116 ET Fälle die diagnostischen Kriterien zu erfassen. Das Verhältnis der Geschlechter und das durchschnittliche Alter von 62.4 Jahren (SD 13.9) bei der PV und 58.6 Jahre (SD 17.6) bei der ET entspricht dem in der Literatur beschriebenen<sup>8</sup>. Bei 101 (59%) der 195 Patienten könnten die PV Study Group Kriterien angewendet werden. Alle bis auf 2 Patienten erfüllten diese Kriterien und bei diesen wurde die Diagnose anhand morphologischer Kriterien im KM erfasst. Wobei 77% alle drei Hauptkriterien erfüllten. In den 10 Beobachtungsjahren wurde immer bei 49-63% der Patienten sowohl eine DV als auch eine KM-Untersuchung und in 10-37% nur eine DV-Untersuchung durchgeführt. Wobei in der DV-Untersuchung, die die Klinik für Hämatologie durchführte, alle Haupt- und Nebenkriterien jeweils erfasst wurden. Erstaunlich ist, dass obwohl in der PV Study Group definierten Kriterien, die KM Untersuchung nicht enthalten ist, trotzdem bei 19% (4.3-30% in den jeweiligen 2 Jahresintervallen) lediglich eine KM-Untersuchung durchgeführt wurde. Dies ist bedingt durch den hohen Anteil der zugesendeten KM-Untersuchungen aus z.T. entfernten Teilen der Schweiz, z.B. Tessin. Diese Patienten reisten jeweils nicht nach Zürich für eine DV Untersuchung und das DV wird auch nur in wenigen Zentren der Schweiz angeboten. In der Literatur gibt es wenig vergleichende Untersuchungen zur Diagnostik der MPS, insbesondere, da es kontinentale Unterschiede gibt in der hämatologischen Tradition. So wurde der EPO-Test, der sich in den USA wsh. wegen seiner Einfachheit durchsetzte, in der Hämatologie des USZ eingeführt. Da er jedoch im unteren, für die PV diagnostischen Bereich, keine reproduzierbaren Werte ergab, wieder verlassen (persönliche Kommunikation). Eine KM Untersuchung wird von verschiedenen Experten der Hämatologie empfohlen zur Festlegung der Fibrosierung<sup>46</sup>.

Anders bei der ET, dort konnten bei 99% der 106 Fälle die diagnostischen Kriterien erfasst werden. Nur einer der Patienten hatte eine normale Tc-Zahl bei einer markanten Splenomegalie, so dass der Werte als Ausdruck eines Hypersplenismus angesehen wurde. In den 10 Jahren wurde immer häufiger eine DV-Untersuchung bei ET-Patienten zum Ausschluss einer PV durchgeführt. Im ersten 2-Jahresintervall wurde bei keinem der 10 Patienten eine DV Untersuchung durchgeführt und 10 Jahre später waren es 43% der 23 Patienten. Dies lässt sich mit den lokalen Begebenheiten erklären. Die Differenzierung der PV von einer ET im KM kann schwierig sein<sup>46</sup>. Auch hier ist die KM-Untersuchung nicht Bestandteil der ET-Kriterien. Im untersuchten Kollektiv wurde in 75% eine KM Untersuchung durchgeführt.

Von 114 PV- resp. von 58 ET-Patienten war uns ein retrospektiver follow up mit Daten zur Therapie und zum Auftreten von Blutungs- und Thrombosekomplikationen unter einer Therapiemodalität möglich. Bei den 114 PV Patienten konnten 31 Thrombotische und 42 Blutungskomplikationen beobachten werden. Dies entspricht 0.044 resp. 0.059 Thrombosen resp.

Blutungen pro Beobachtungsjahr. Dies entspricht der Inzidenz der Thrombosen und Blutungsrate der ECLAP-Studie. Dort war die Thromboserate altersabhängig zwischen 2.5-5% pro Jahr und die Blutungsrate 0.8%-2.9% pro Jahr <sup>25</sup>. Was in dieser Studie beschrieben wurde, eine hohe Rate der cerebrovaskulären Ereignisse (1.4% in ECLAP), könnten wir nicht reproduzieren. Dies ist sicher durch die geringe Patientenzahl in unserem Kollektiv gegenüber 1680 Patienten in der ECLAP Studie zuzuschreiben. Auch beobachteten wir deutlich weniger arterielle Thrombosen (9 arterielle vs. 22 venöse Thrombosen) als in der ECLAP Studie, wo das Verhältnis arterieller und venöser Thrombosen gleich war. Diese Unterschiede könnten auch durch das unterschiedliche Risikoprofil für arterielle Thrombosen der beiden Studiengruppen bedingt sein. Uns liegen keine Daten zu zusätzlichen Risikofaktoren für arterielle Thrombosen wie Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie etc. bei unserem Patientenkollektiv vor. Die Vergleiche zur ECLAP Studie sind nur bedingt zulässig, da dort alle Patienten standardisiert behandelt wurden und wir Patienten mit unterschiedlichen Therapiemodalitäten untersuchten. In unserem Kollektiv erhielten immerhin 99 der 114 PV Patienten ASS mit und ohne einer anderen Therapieform. 42.1% der Patienten erhielt eine Kombination von ASS und AL-Therapie und 24.6% lediglich ASS. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass viele der Patienten kein hohes TE oder Blutungsrisiko aufwiesen, da dies als Standardtherapie für diese Gruppe wäre <sup>25, 48-50</sup>. Lediglich 20 Patienten mit PV erhielten eine andere Therapieform, sei es OAK, Interferon, Clopidogrel, Anagrelide oder <sup>32</sup>P <sup>34, 36</sup>. Dies sind möglicherweise die Hochrisikopatienten für eine TE. Da uns keine Angaben zu Leukozytenzahlen und Hkt zum Zeitpunkt der TE oder Blutung bekannt ist, können wir nichts Aussagen ob die Patienten ausreichend therapiert wurden. Eine Leukozytose und ein Hkt >55% kann das auftreten der TE oder Blutung begünstigen <sup>48, 51, 52</sup>. Wegen der limitierten Patientenzahl unter den verschiedenen Therapieformen, können wir keine Aussagen zu den Wirkungen dieser Kombinationen auf die Thrombose und Blutungsneigung wagen (siehe Tabelle 8). 21 Todesfälle wurden bei den Patienten berichtet, 15 Todesursachen hatten keinen Zusammenhang mit dem MPS oder dessen Therapie.

Bei den 58 ET Patienten mit komplettem follow up konnten 5 thrombotische und 20 Blutungskomplikationen beobachten werden. Dies entspricht 0.015 resp. 0.059 Thrombosen resp. Blutungen pro Beobachtungsjahr. In einer retrospektiven Analyse wurden unter 100 ET Patienten eine jährliche Thromboseneigung von 1.7% bei Patienten unter 40 Jahren und 15% in über 60 jährigen Patienten beschrieben <sup>53</sup>. Die Blutungsrate wurde in diesem Kollektiv mit 0.3% pro Jahr angegeben <sup>53</sup>. In unserem Kollektiv findet sich eine höhere Blutungsneigung und eine tiefere Thromboseneigung. Ein Unterschied der durch die geringe Patientenzahl, die Tc-Zahl beim Auftreten der Komplikation, das Alter der betroffenen Patienten oder die Therapiekombinationen zum Zeitpunkt der Komplikation bedingt sein könnte. Die Blutungen traten v.a. im Gastrointestinaltrakt auf, wie es bereits in anderen Kollektiven beschrieben wurde <sup>53</sup>. Leider war uns die Tc-zahl bei keinem der Blutungsepisoden bekannt, jedoch traten 11 Blutungen unter einer Therapie die ASS enthielt auf. Bei 6 Fällen liess sich die Therapie bei der Blutung nicht mehr eruieren. Unter den 58 Patienten mit ET erhielten 60% die Standardtherapie mit ASS und 26% sind wsh. Hochrisikopatienten, da sie neben dem ASS auch H-Urea erhielten <sup>37</sup>. Da sich die Richtlinien zur Therapie der ET während der Beobachtungszeit geändert hatten, ist dieser Rückschluss nur bedingt möglich. Bemerkenswert ist auch, dass die 2 Fälle die eine AML entwickelten kein H-Urea oder <sup>32</sup>P erhielten <sup>54</sup>.

Limitationen dieser Untersuchungen liegen einerseits in der Patientenselektion und andererseits im retrospektiven Design der Untersuchung.

Die Patienten wurden alle an einem Zentrum diagnostiziert und rekrutiert. Dies garantiert eine gewisse Homogenität und Qualität in der Diagnostik, lässt aber einen Vergleich mit anderen Zentren nur bedingt zu. So wurde z.B. Ende der 90-iger Jahre die Kultur von Stammzellen in gewissen Zentren der Schweiz durchgeführt, an anderen Zentren, die eine vergleichende Population zur Verfügung stellen könnte jedoch nicht <sup>55</sup>. Diese Störanfällige und schwierig zu validierende Untersuchung lässt kaum Vergleiche zu.

Die retrospektive Erfassung der Patientendaten ist zeitaufwändig und wurde durch die betreuenden Hausärzte und einige wenige hämatologischen Praxen durchgeführt. Deshalb waren Daten bezüglich der hämatologischen Parameter wie Hkt, Tc- oder Lc-Zahl nicht eruierbar. Die Daten zu der Therapie wurde durch intensive Telefonate verbessert, wäre jedoch bei einem prospektiven Design von besserer Qualität und Aussagekraft.

## 6. Tabellen 1-10

**Tabelle 1: Zusammenstellung der untersuchten Patienten**

	n	% Total	%
zwischen 1992-2001 erfasste Patienten mit einer PV oder ET	<b>453</b>	100%	
Patienten mit gesicherter Diagnose (PV oder ET) *	<b>311</b>	69%	
Patienten mit vollständigen Daten im follow up **	172	38%	<b>100%</b>
Patienten mit PV	114	25%	66%
Patienten mit ET	58	13%	34%
Patienten mit unvollständigen Daten im follow up	139	31%	<b>100%</b>
keine Antwort vom Hausarzt	107	24%	77%
Daten im Antwortbrief unvollständig	32	7%	23%
Patienten mit PV	81	18%	58%
Patienten mit ET	58	13%	42%
Patienten ohne gesicherte Diagnose (PV oder ET)	<b>142</b>	31%	<b>100%</b>
Patienten mit unklarer Zuordnung zu PV oder ET	84	19%	59%
Patienten ohne Ausschluss einer sekundären Polyglobulie	52	11%	37%
Patienten ohne Ausschluss einer CML/OMF	6	1%	4%

Zusammenstellung, der zwischen 1992 und 2001 erfassten Patienten,  
die zur Abklärung einer ET oder PV zugewiesen wurden

\* Bei 45 Patienten wurde die Diagnose vor 1992 oder nach 2001 gestellt

\*\* Patienten mit vollständig dokumentiertem Verlauf, bezüglich thromboembolischen und  
hämorrhagischen Komplikationen.

ET, Essentielle Thrombozythämie; PV, Polycythämia vera; CML, Chronische myeloische Leukämie;  
OMF, Osteomyelofibrose; n, Anzahl.

**Tabelle 2: Patientencharakterisierung nach Alter, Geschlecht und Diagnose des MPS**

	n / %	Alter (J) Mittelwert / SD	♀ / ♂			
Alle rekrutierten Patienten mit PV	195 / 62.70%	62.4/13.9	n ♀/♂	93/ 102	Alter: Mittelwert ♀/♂	63.7 / 61.2
			Verhältnis ♀/♂	1 : 1.1	Alter: SD ♀/♂	15.9 / 11.8
PV-Patienten mit vollständigen Daten im follow up*	114 / 36.66%	61.9 / 12.9	n ♀/♂	52 / 62	Alter: Mittelwert ♀/♂	63.4 / 60.7
			Verhältnis ♀/♂	1 : 1.2	Alter: SD ♀/♂	13.4 / 12.4
PV-Patienten mit unvollständigen Daten im follow up**	81 / 26.05%	63.1 / 15.4	n ♀/♂	41/40	Alter: Mittelwert ♀/♂	64.2 / 62.0
			Verhältnis ♀/♂	1.0 : 1	Alter: SD ♀/♂	18.8 / 11.0
Alle rekrutierten Patienten mit ET	116 / 37.30%	58.6/17.6	n ♀/♂	60/ 56	Alter: Mittelwert ♀/♂	57.6 / 59.7
			Verhältnis ♀/♂	1.1: 1	Alter: SD ♀/♂	19.3 / 15.6
ET-Patienten mit vollständigen Daten im follow up*	58 / 18.65%	61.6 / 15.9	n ♀/♂	27/ 31	Alter: Mittelwert ♀/♂	59.9 / 63.0
			Verhältnis ♀/♂	1 : 1.1	Alter: SD ♀/♂	19.4 / 12.2
ET-Patienten mit unvollständigen Daten im follow up**	58 / 18.65%	55.7 / 18.8	n ♀/♂	33 / 25	Alter: Mittelwert ♀/♂	55.7 / 55.6
			Verhältnis ♀/♂	1.3 : 1	Alter: SD ♀/♂	19.4 / 18.5
Sichere Diagnose einer PV oder ET (Total)	311 / 100.00%	61.0 / 15.5	n ♀/♂	153 / 158	Alter: Mittelwert ♀/♂	61.3 / 60.7
			Verhältnis ♀/♂	1 : 1.0	Alter: SD ♀/♂	17.5 / 13.3

Patienten, die retrospektiv zwischen 1992 und 2001 erfasst wurden.

PV- und ET-Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: diejenigen mit einem vollständigen follow up\* und diejenigen mit einem unvollständigen follow up\*\*.

Das Verhältnis der ET Patienten zu den PV ist 1:2.0 in der Gruppe mit vollständigem follow up\* und 1:1.4 in der zweiten Gruppe\*\*.

n, Anzahl; J, Alter in Jahren; SD, Standardabweichung; ET, Essentielle Thrombozythämie; PV, Polycythämia vera.



**Tabelle 3: Diagnostische Parameter zum Zeitpunkt der Diagnose PV**

			Patienten mit vollständigen Daten im follow up (n = 114)					Patienten mit unvollständigen Daten im follow up (n = 81)				
Normwert			n*	Mittelwert	Median	SD	Range	n*	Mittelwert	Median	SD	Range
1.1.**	Erythrozyten (*1 Mio Ec/μL)	4.5-5.1 ♀ <sup>58</sup>	48	6.4	6.4	1.1	4.8	33	6.6	6.6	1.0	4.3
		4.5-5.9 ♂ <sup>58</sup>	58	6.6	6.6	1.1	5.1	37	6.7	6.7	1.1	5.7
	Ec-Volumen (% der Norm)	75-125 <sup>38</sup>	88	190.8	183.0	52.6	227.0	55	201.2	203.0	49.1	196.0
1.2.**	SO <sub>2</sub> (%) (arteriell)	≥90 <sup>58</sup>	90	96.6	97.2	2.5	12.1	51	96.4	96.1	2.2	8.0
1.3.**	Milzlänge (cm)	12 <sup>58</sup>	83	13.5	13.3	2.4	12.5	49	13.8	13.8	2.4	10.2
	Milztiefe (cm)	4 <sup>58</sup>	72	6.1	6.0	1.8	11.9	40	6.1	6.2	1.4	6.0
2.1.**	Thrombozyten (*1000 Tc/μL)	150-450 <sup>58</sup>	106	588.2	540.0	341.2	1965.0	70	618.0	520.0	360.8	1602-0
2.2.**	Leukozyten (*1000 Lc/μL)	4.4-11.3 <sup>58</sup>	105	13.3	12.2	5.9	32.3	70	14.0	12.3	6.0	30.5
2.3.**	ALP (index)	31-146	83	153.0	162.0	43.4	244.0	52	148.9	160.5	48.9	255.0
2.4.**	Vitamin B <sub>12</sub> (pg/mL)	180-540 <sup>58</sup>	88	653.4	557.0	380.8	1797.0	53	940.0	554.0	1837.7	13489.0

Diagnostische Parameter ohne quantitative, aber qualitative Aussagekraft

			Patienten mit vollständigen Daten im follow up (n = 114)					Patienten mit unvollständigen Daten im follow up (n = 81)				
Normwert			n *	Positiv	%	Negativ	%	n*	Positiv	%	Negativ	%
1.3.**	Splenomegalie	Milzlänge>12cm und Milztiefe>4cm <sup>42</sup>	114	74	64.9%	40	35.1%	81	41	50.6%	40	49.4%
	EPO ≤ Norm	***	44	44	100.0%	0	0.0%	34	34	100.0%	0	0.0%

Weitere hämatologische Parameter zum Zeitpunkt der Diagnose der PV

			Patienten mit vollständigen Daten im follow up (n = 114)					Patienten mit unvollständigen Daten im follow up (n = 81)				
Normwert			n *	Mittelwert	Median	SD	Range	n*	Mittelwert	Median	SD	Range
	CRP (mg/dL)	< 5 <sup>58</sup>	95	0.4	0.0	1.0	7.0	58	0.5	0.0	1.7	12.0
	Fibrinogen (g/L)	1.5-4.0	78	2.8	2.7	1.0	4.7	43	2.9	2.8	0.7	3.8
	Hb-Wert (g/dL)	12.3-15.3 ♀ <sup>58</sup>	48	16.3	16.1	2.6	10.6	33	16.4	16.4	1.8	5.9
		14-17.4 ♂ <sup>58</sup>	58	17.1	16.9	2.4	11.1	37	17.2	17.6	2.2	7.8
	Hkt-Wert (%)	36-45 ♀ <sup>58</sup>	47	51.9	51.5	9.0	36.0	33	52.9	54.0	6.3	26.0
		41.5-50.4 ♂ <sup>58</sup>	58	53.6	54.0	7.3	30.0	37	54.6	54.6	6.8	28.0
	Blutvolumen (% der Norm)	75-125 <sup>38</sup>	88	141.3	145.0	22.1	122.0	55	143.4	143.0	22.4	104.0
	Plasmavolumen (% der Norm)	75-125 <sup>38</sup>	88	110.4	108.0	20.9	98.0	55	110.0	109.0	24.3	154.0

Die PV-Patienten, bei denen die follow up Daten vorhanden waren, wurden von denen unterschieden, deren follow up Daten nicht vorhanden waren.

Angaben als Mittelwert, Median, Standardabweichung und Range.

Da unterschiedliche Normalwerte für Frauen und für Männer existieren, wurden die Ec-, Hb- und Hkt-Werte diesbezüglich unterteilt.

In den Reihen *Splenomegalie* und *EPO ≤ Norm* sind die Anzahl Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgelistet. Eine Splenomegalie wurde bei Milzlänge > 12 cm und Milztiefe > 4 cm diagnostiziert.

\* Anzahl Patienten, bei welchen die Daten bekannt sind.

\*\* *Polycythaemia Vera Study Group*-Kriterien für die Diagnose einer PV.

\*\*\* Bei der EPO-Analyse wurden verschiedene Normwerte in den verschiedenen Jahren benutzt. Deshalb wurde nur eine qualitative Beurteilung durchgeführt.

n, Anzahl; SD, Standardabweichung; Ec, Erythrozyten; SO<sub>2</sub>, arterielle Sauerstoffsättigung; Tc, Thrombozyten; Lc, Leukozyten; ALP, Alkalische Leukozytenphosphatase; EPO, Erythropoetin; CRP, C reaktives Protein; Hb, Hämoglobin; Hkt, Hämatokrit; PV, Polycythämia vera.

**Tabelle 4: Diagnostische Parameter zum Zeitpunkt der Diagnose ET**

Normwert			Patienten mit vollständigen Daten im follow up (n = 58)					Patienten mit unvollständigen Daten im follow up (n = 58)				
			n*	Mittelwert	Median	SD	Range	n*	Mittelwert	Median	SD	Range
2.1.**	Thrombozyten (*1000 Tc/µL)	150-450 <sup>58</sup>	55	1048.2	929.0	574.2	3591.0	56	971.4	868.0	385.5	1868.0
	CRP (mg/dL)	< 5 <sup>58</sup>	39	0.5	0.0	1.2	6.0	28	0.5	0.0	1.4	7.0
	Fibrinogen (g/L)	2.0-4.0 <sup>58</sup>	18	3.2	3.3	0.9	3.8	10	2.7	2.2	1.2	3.7
	Hb-Wert (g/dL)	12.3-15.3 ♀ <sup>58</sup>	27	13.2	13.1	1.4	5.6	33	12.9	12.9	1.5	7.1
		14-17.4 ♂ <sup>58</sup>	28	13.4	14.0	1.7	6.9	23	13.4	13.3	1.7	7.7
	Hkt-Wert (%)	36-45 ♀ <sup>58</sup>	25	39.4	37.5	5.0	19.0	33	39.2	38.8	4.8	25.0
		41.5-50.4 ♂ <sup>58</sup>	28	40.7	41.1	5.1	22.0	22	40.6	41.0	2.8	13.0
		4.5-5.1 ♀ <sup>58</sup>	27	4.5	4.5	0.5	2.1	33	4.5	4.5	0.6	2.4
1.1.**	Erythrozyten (*1 Mio Ec/µL)	4.5-5.9 ♂ <sup>58</sup>	28	4.6	4.8	0.6	2.9	22	4.6	4.7	0.5	2.2
	Ec-Volumen (% der Norm)	75-125 <sup>38</sup>	19	115.5	109.0	21.2	98.0	9	113.7	113.0	9.5	28.0
1.2.**	SO <sub>2</sub> (%) (arteriell)	≥90 <sup>58</sup>	20	96.8	96.8	2.2	9.0	9	96.9	98.6	4.1	13.4
1.3.**	Milzlänge (cm)	12 <sup>58</sup>	29	12.6	12.5	2.4	10.0	16	13.5	12.9	2.8	10.1
	Milztiefe (cm)	7 <sup>58</sup>	20	5.6	5.2	1.9	10.0	12	5.9	5.9	1.0	2.8
2.2.**	Leukozyten (*1000 Lc/µL)	4.4-11.3 <sup>58</sup>	55	9.5	9.4	3.4	16.6	56	9.8	9.8	3.1	18.6
2.3.**	ALP (index)	31-146	22	122.7	133.0	47.9	182.0	20	127.2	147.5	63.4	240.0
2.4.**	Vitamin B <sub>12</sub> (pg/mL)	180-540 <sup>30</sup>	23	414.4	400.0	147.2	492.0	11	434.6	405.0	147.0	492.0

**Diagnostische Parameter ohne quantitative, aber qualitative Aussagekraft**

Normwert			Patienten mit vollständigen Daten im follow up (n = 58)					Patienten mit unvollständigen Daten im follow up (n = 58)				
			n*	Positiv	%	Negativ	%	n*	Positiv	%	Negativ	%
1.3.**	Splenomegalie	Milzlänge>12cm und Milztiefe>4cm <sup>42</sup>	58	18	31.0%	40	69.0%	58	17	29.3%	41	70.7%
	EPO ≤ Norm	***	9	9	100.0%	0	0.0%	7	7	100.0%	0	0.0%

**Weitere Hämatologische Parameter zum Zeitpunkt der Diagnose einer ET**

Normwert			Patienten mit vollständigen Daten im follow up (n=58)					Patienten mit unvollständigen Daten im follow up (n=58)				
			n*	Mittelwert	Median	SD	Range	n*	Mittelwert	Median	SD	Range
	Blutvolumen (% der Norm)	75-125 <sup>38</sup>	18	122.4	115.5	21.8	80.0	9	110.3	108.0	11.3	33.0
	Plasmavolumen (% der Norm)	75-125 <sup>38</sup>	18	126.6	118.0	27.1	112.0	9	108.0	104.0	15.1	44.0

Die ET-Patienten, bei denen die follow up Daten vorhanden waren, wurden von denen unterschieden, deren follow up Daten nicht vorhanden waren.

Angaben als Mittelwert, Median, Standardabweichung und Range.

Da unterschiedliche Normalwerte für Frauen und für Männer existieren, wurden die Ec-, Hb- und Hkt-Werte diesbezüglich unterteilt.

In den Reihen *Splenomegalie* und *EPO ≤ Norm* sind die Anzahl Patienten zum Zeitpunkt der

Diagnosestellung aufgelistet. Eine Splenomegalie wurde bei Milzlänge > 12 cm und Milztiefe > 4 cm diagnostiziert.

\* Anzahl Patienten, bei welchen die Daten bekannt sind.

\*\* *Polycythaemia Vera Study Group*-Kriterien für die Diagnose einer PV (der Ausschluss einer PV ist ein diagnostische Kriterium für ET)

\*\*\* Bei der EPO-Analyse wurden verschiedene Normwerte entlang der Jahrgänge benutzt. Dadurch wurde nur eine qualitative Beurteilung möglich.

n, Anzahl; SD, Standardabweichung; Tc, Thrombozyten; CRP, C reaktives Protein; Hb, Hämoglobin; Hkt, Hämatokrit; Ec, Erythrozyten; SO<sub>2</sub>, arterielle Sauerstoffsättigung;

Lc, Leukozyten; ALP, Alkalische Leukozytenphosphatase; EPO, Erythropoetin; ET, Essentiellen Thrombozythämie.

**Tabelle 5: Übersicht über die Methodik, die zur Diagnose einer PV oder ET verwendet wurde**

Zeitintervall	alle PV-Patienten* (n = 164)								alle ET-Patienten* (n = 105)							
	Total		nur KM		nur DV		DV und KM		Total		nur KM		nur DV		DV und KM	
	n	(%)	n	%**	n	%**	n	%**	n	(%)	n	%**	n	%**	n	%**
1. 1992-1993	23	14.0%	1	4.3%	8	34.8%	14	60.9%	19	18.1%	19	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
2. 1994-1995	30	18.3%	6	20.0%	5	16.7%	19	63.3%	24	22.9%	19	79.2%	0	0.0%	5	20.8%
3. 1996-1997	40	24.4%	12	30.0%	4	10.0%	24	60.0%	19	18.1%	14	73.7%	0	0.0%	5	26.3%
4. 1998-1999	30	18.3%	6	20.0%	7	23.3%	17	56.7%	20	19.0%	14	70.0%	0	0.0%	6	30.0%
5. 2000-2001	41	25.0%	6	14.6%	15	36.6%	20	48.8%	23	21.9%	13	56.5%	0	0.0%	10	43.5%
Total	164	100.0%	31	18.9%	39	23.8%	94	57.3%	105	100.0%	79	75.2%	0	0.0%	26	24.8%

Zusammenstellung der Methoden, die zwischen 1/1992 und 12/2001 zur Diagnose einer PV oder einer ET angewandt wurden.

Analysiert wurden zwei-jahres Intervallen (1.-5.).

\* Patienten, deren Diagnose einer PV oder ET vor 1992 oder nach 2001 gestellt wurde, sind in dieser Analyse ausgeschlossen (n=31 für PV; n=11 für ET).

\*\* Prozent der Anzahl Patienten, die eine KM und/oder DV zur Diagnose einer PV oder ET in einem Zeitintervall durchgeführt haben.

Es findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der auf der Hämatologie USZ verwendeten Methode, die zur Diagnose einer PV im Lauf der Jahre führte ( $p$ -Wert = 0.075, Logrank).

Im Verlaufe der Jahre hat sich die angewante Methodik zur Diagnose der ET statistisch signifikant verändert ( $p$ -Wert = 0.026, Logrank).

PV, Polycythämia vera; ET, Essentielle Thrombozythämie; n, Anzahl; KM, nur Knochenmarkspunktion; DV, nur Doppelvolumenuntersuchung; DV+KM, gleichzeitig DV und KM; (%), prozentualer Anteil aller Patienten mit PV oder ET (PV: 164 Patienten; ET: 105 Patienten); USZ, Universitätsspital Zürich.

**Tabelle 6: Thromboembolische Komplikationen nach Lokalisation, Schweregrad und Häufigkeit bei Patienten mit ET und PV mit vollständigem follow up**

	PV (n = 114)		Kaplan-Meier-Kurve*		ET (n = 58)		Kaplan-Meier-Kurve*	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>arterielle Thrombosen</b>								
Thrombose der Mesenterialarterie	1	3.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Cerebrovaskulärer Insult	1	3.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Myokardinfarkt	1	3.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Thrombose der A. centralis retinae	1	3.2%	1	7.7%	0	0.0%	0	0.0%
arterielle Thrombose des Armes	5	16.1%	1	7.7%	0	0.0%	0	0.0%
arterielle Thrombose des Beines	0	0.0%	0	0.0%	1	20.0%	1	33.3%
<b>venöse Thrombosen</b>								
Tiefe Beinvenenthrombose	7	22.6%	2	15.4%	2	40.0%	0	0.0%
Thrombophlebitis (Bein)	1	3.2%	1	7.7%	0	0.0%	0	0.0%
Lungenembolie	6	19.4%	5	38.5%	2	40.0%	2	66.7%
Beckenvenenthrombose	2	6.5%	2	15.4%	0	0.0%	0	0.0%
Thrombose der Mesenterialvenen	1	3.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Milzvenenthrombose	2	6.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Pfortaderthrombose	1	3.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Budd-Chiari-Syndrom	1	3.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Sinusvenenthrombose	1	3.2%	1	7.7%	0	0.0%	0	0.0%
<b>Alle Thrombosen</b>	<b>31</b>	<b>100.0%</b>	<b>13</b>	<b>100%*</b>	<b>5</b>	<b>100.0%</b>	<b>3</b>	<b>100%*</b>
<b>davon tödliche</b>	<b>2</b>	<b>6.5%</b>	<b>1</b>	<b>7.7%</b>	<b>0</b>	<b>0.0%</b>	<b>0</b>	<b>0.0%</b>
<b>aufgetretene Thrombosen / Beobachtungsjahr**</b>	<b>0.044</b>		<b>0.028</b>		<b>0.015</b>		<b>0.011</b>	

\* Ereignisse, welche die Bedingungen zur Angehörigkeit an der Analyse der Überlebenskurven (Kaplan-Meier-Kurve) erfüllen.

Die Kriterien der Zugehörigkeit einer Überlebenskurve wurden unter "Patienten und Methoden" erwähnt. Diese Kriterien werden bei 13 Thrombosen (41.9% der gesamt aufgetretenen 31 Thrombosen) bei PV-Patienten, respektiv bei 3 Thrombose (60% der total stattgefundenen 5 Thrombosen) bei ET-Patienten erfüllt.

\*\* Die beobachteten Patientenzahre sind 707 bei den PV-Patienten, beziehungsweise 341 Jahre für die ET-Patienten.

PV, Polycythämia vera; ET, Essentielle Thrombozythämie; n, Anzahl.

**Tabelle 7: Hämorrhagische Komplikationen nach Lokalisation, Schweregrad und Häufigkeit bei Patienten mit ET und PV mit vollständigem follow up**

	PV (n = 114)		Kaplan-Meier-Kurve*		ET (n = 58)		Kaplan-Meier-Kurve*	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>oberflächliche Blutung</b>								
Hautblutung	8	19.0%	3	20.0%	4	20.0%	3	21.4%
Konjunktivale Blutung	1	2.4%	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
Epistaxis	8	19.0%	3	20.0%	5	25.0%	4	28.6%
Hämorrhoidale Blutung	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
<b>innere Blutung</b>								
Gastrointestinale Blutung	10	23.8%	4	26.7%	7	35.0%	4	28.6%
Intracerebrale Blutung	1	2.4%	1	6.7%	0	0.0%	0	0.0%
Subarchnoidale Blutung	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Genitale Blutung	4	9.5%	1	6.7%	1	5.0%	1	7.1%
Macrohämaturie	1	2.4%	0	0.0%	1	5.0%	1	7.1%
Lungenparenchym- und/oder Bronchialblutung	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Hämatothorax (Pleurablutung)	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Intraoculäre Blutung (Retinablutung)	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Retroperitoneale Blutung	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Intramuskuläre Blutung (inkl. Logensyndrom)	3	7.1%	2	13.3%	2	10.0%	1	7.1%
Alle Blutungen	42	100.0%	15	100%*	20	100.0%	14	100%*
davon tödliche	1	2.4%	1	6.7%	1	5.0%	0	0.0%
aufgetretene Blutungen / Beobachtungsjahr**	0.059		0.033		0.059		0.057	

\* Ereignisse, welche die Bedingungen zur Angehörigkeit an der Analyse der Überlebenskurven (Kaplan-Meier-Kurve) erfüllen.

Die Kriterien der Zugehörigkeit einer Überlebenskurve wurden unter "Patienten und Methoden" erwähnt. Diese Kriterien werden bei 15 Blutungen (35.7% der gesamten 42 Blutungen) für PV-Patienten, respektiv 14 (70.0% der gesamten 20 Blutungen) für ET Patienten.

\*\* Die Summe aller bekannten Follow up Jahre von PV-Patienten ist 707 Jahre, beziehungsweise 341 Jahre für alle ET-Patienten.

PV, Polycythämia vera; ET, Essentielle Thrombozythämie; n, Anzahl.

**Tabelle 8: Therapie zum Zeitpunkt der Diagnose der Patienten mit vollständigem follow up**

	PV (n = 114)		ET (n = 58)	
	n	%	n	%
<b>nur ASS</b>	28	24.6%	35	60.3%
<b>ASS und Aderlässe</b>	48	42.1%	0	0.0%
<b>ASS und Hydroxyurea</b>	3	2.6%	15	25.9%
<b>ASS und OAK</b>	5	4.4%	2	3.4%
<b>Aderlässe</b>	5	4.4%	0	0.0%
ASS und Aderlässe und Hydroxyurea	4	3.5%	0	0.0%
Keine Therapie	1	0.9%	3	5.2%
ASS und Aderlässe und OAK	3	2.6%	0	0.0%
nur OAK	2	1.8%	1	1.7%
Hydroxyurea	2	1.8%	0	0.0%
Aderlässe und Hydroxyurea	2	1.8%	0	0.0%
ASS und OAK und Hydroxyurea	1	0.9%	1	1.7%
Clopidogrel und Hydroxyurea	1	0.9%	1	1.7%
ASS und Clopidogrel	1	0.9%	0	0.0%
ASS und Anagrelide	1	0.9%	0	0.0%
ASS und Aderlässe und <sup>32</sup> P	1	0.9%	0	0.0%
ASS und Aderlässe und Melphalan	1	0.9%	0	0.0%
ASS und <sup>32</sup> P	1	0.9%	0	0.0%
ASS und Aderlässe und Anagrelide	1	0.9%	0	0.0%
ASS und Aderlässe und <sup>32</sup> P und OAK	1	0.9%	0	0.0%
Aderlässe und OAK	1	0.9%	0	0.0%
Aderlässe und Interferon-α	1	0.9%	0	0.0%

Die **markierten Therapien** wurden mittels Kaplan Meier Analysen mit einander verglichen in Graphiken 3-14. n, Anzahl; ASS, Acetylsalicylsäure; OAK, orale Antikoagulation; <sup>32</sup>P, Radiophosphor.

**Tabelle 9: Vergleich der verschiedenen Therapien und die Beobachtungszeit bis zum Ereignis TE**

Krankheit	Therapie	Total Patienten	Zahl Thrombosen*	Mittlere Beobachtungszeit (Mts)**	Signifikanz	Graphische Darstellung
PV	ASS	28	5	98	$p$ -Wert = 0.084 (Logrank)	Graphik 3
	ASS + Aderlässe	48	4	169		
PV	ASS	28	5	98	$p$ -Wert = 0.673 (Breslow)	Graphik 5
	Aderlässe	5	1	55		
PV	Aderlässe	5	1	55	$p$ -Wert = 0.253 (Breslow)	Graphik 7
	ASS + Aderlässe	48	4	169		
ET	ASS	35	1	140	$p$ -Wert = 0.165 (Logrank)	Graphik 9
	ASS + H-Urea	15	2	188		
PV	ASS	28	5	98	$p$ -Wert = 0.477 (Logrank)	Graphik 11
	ASS + OAK	5	0	***		
PV	ASS + OAK	5	0	***	$p$ -Wert = 0.715 (Breslow)	Graphik 13
	ASS + Aderlässe	48	4	169		

\* Für eine statistisch sinnvolle Analyse wurden > 10 Thrombosen (Ereignisse) verlangt.

\*\* Die mittlere Beobachtungszeit drückt aus, in welchem Zeitintervall (Monate) ein Ereignis (Thrombose) aufgetreten ist. Dazu wurden die gesamten Ereignislosen (Thrombosefreien) Monate durch die Gesamtzahl der Thrombosen der involvierten Patienten dividiert.

\*\*\* Die Überlebenszeit kann nicht dargestellt werden, da keine Ereignisse (Thrombosen) aufgetreten sind.

ASS, Acetylsalicylsäure; ET, Essentielle Thrombozythämie; H-Urea, Hydroxyurea; OAK, orale Antikoagulation; PV, Polycythämia vera.

**Tabelle 10: Vergleich der verschiedenen Therapien und die Beobachtungszeit bis zum Ereignis Blutung**

Krankheit	Therapie	Total Patienten	Zahl Blutungen*	Mittlere Beobachtungszeit (Mts)**	Signifikanz	Graphische Darstellung
PV	ASS	28	5	92	$p$ -Wert = 0.395 (Breslow)	Graphik 4
	ASS + Aderlässe	48	6	151		
PV	ASS	28	5	92	$p$ -Wert = 0.413 (Logrank)	Graphik 6
	Aderlässe	5	0	***		
PV	Aderlässe	5	0	***	$p$ -Wert = 0.571 (Logrank)	Graphik 8
	ASS + Aderlässe	48	6	151		
ET	ASS	35	9	107	$p$ -Wert = 0.232 (Breslow)	Graphik 10
	ASS + H-Urea	15	2	234		
PV	ASS	28	5	92	$p$ -Wert = 0.347 (Breslow)	Graphik 12
	ASS + OAK	5	1	37		
PV	ASS + OAK	5	1	37	$p$ -Wert = 0.155 (Breslow)	Graphik 14
	ASS + Aderlässe	48	6	151		

\* Für eine statistisch sinnvolle Analyse wurden > 10 Blutungen (Ereignisse) verlangt.

\*\* Die mittlere Beobachtungszeit drückt aus, in welchem Zeitintervall (Monate) ein Ereignis (Blutung) aufgetreten ist. Dazu wurden die gesamten Ereignislosen (Blutungsfreien) Monate durch die Gesamtzahl der Blutungen der involvierten Patienten dividiert.

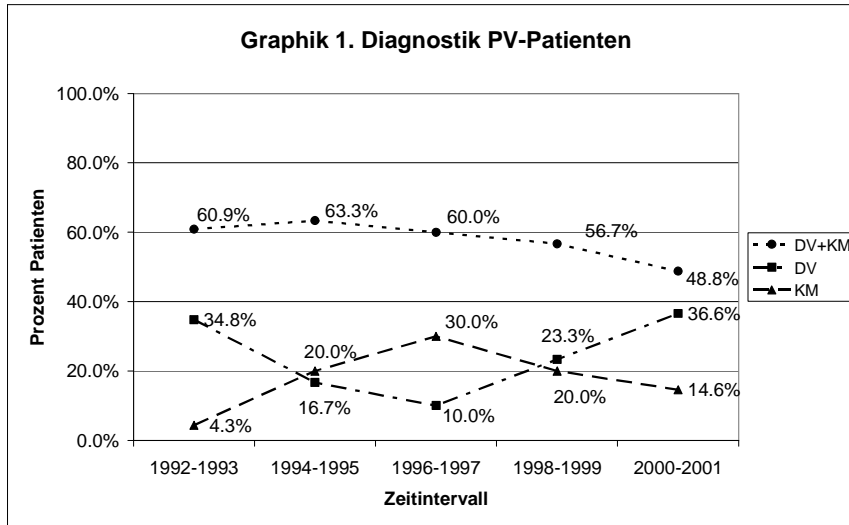
\*\*\* Die Überlebenszeit kann nicht dargestellt werden, da keine Ereignisse (Blutung) aufgetreten sind.

ASS, Acetylsalicylsäure; ET, Essentielle Thrombozythämie; H-Urea, Hydroxyurea; OAK, orale Antikoagulation; PV, Polycythämia vera.



## 7. Graphik 1-13

**Graphik 1. Angewandten Methode zu Diagnose einer PV zwischen 1992-2001**

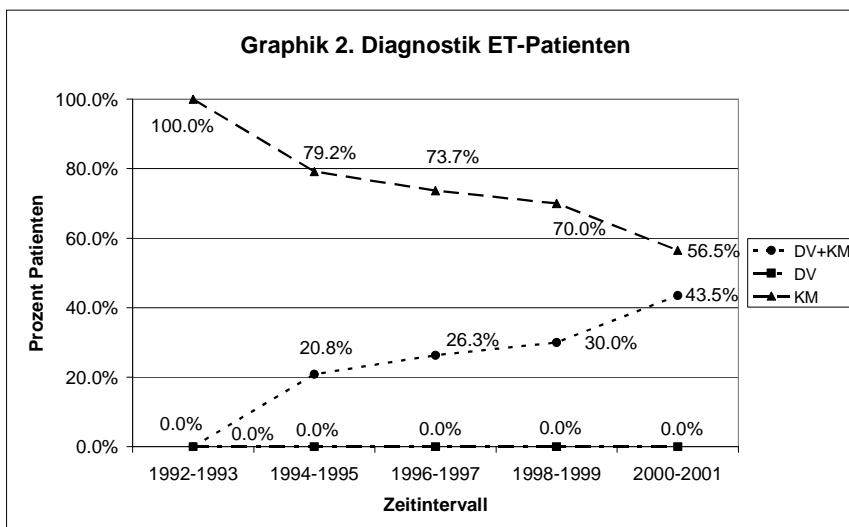


Die angewandte diagnostische Methode für eine PV ist über die 10-jährige Untersuchungsperiode dargestellt. Der prozentuale Anteil einer Methode wird in den 2-Jahres Intervallen angegeben.

31 (16%) der 195 PV-Patienten konnten in die Analyse nicht eingeschlossen werden, da die PV-Diagnose vor 1992 oder nach 2001 erfolgte.

PV, Polycythämia vera; KM, nur Knochenmarkspunktion; DV, nur Doppelvolumenuntersuchung; DV+KM, gleichzeitig DV und KM.

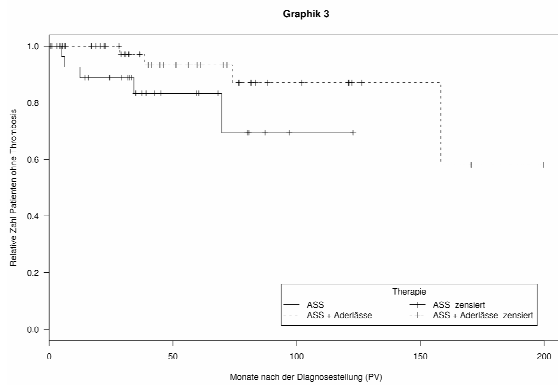
**Graphik 2. Vergleich der angewandten Methode zu Diagnose einer ET zwischen 1992-2001**



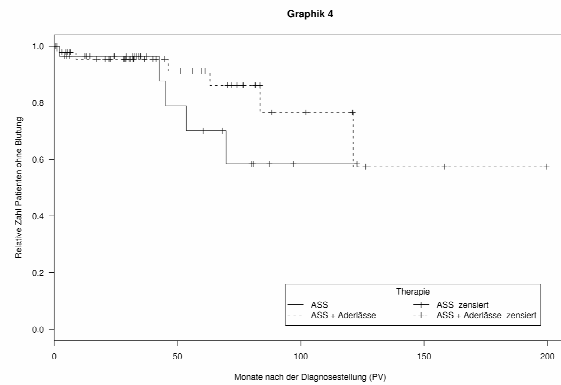
Die angewandte diagnostische Methode für eine ET ist über die 10-jährige Untersuchungsperiode dargestellt. Der prozentuale Anteil einer Methode wird in den 2-Jahres Intervallen angegeben. 11 (9%) der 116 ET-Patienten konnten in die Analyse nicht eingeschlossen werden, da die ET-Diagnose vor 1992 oder nach 2001 erfolgte.

ET, Essentielle Thrombozythämie; KM, nur Knochenmarkspunktion; DV, nur Doppelvolumenuntersuchung; DV+KM, gleichzeitig DV und KM.

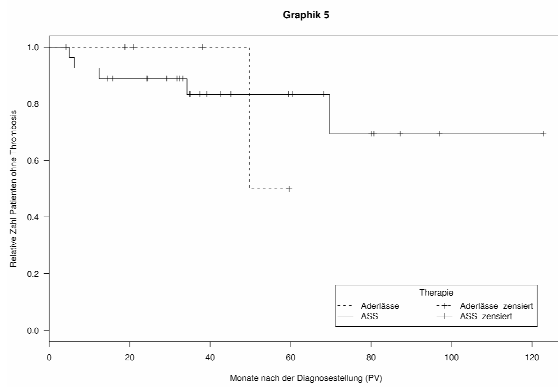
### Graphik 3-8. Auftreten der Ereignisse, TE oder Blutungen bei PV Patienten unter den verschiedenen Therapieformen



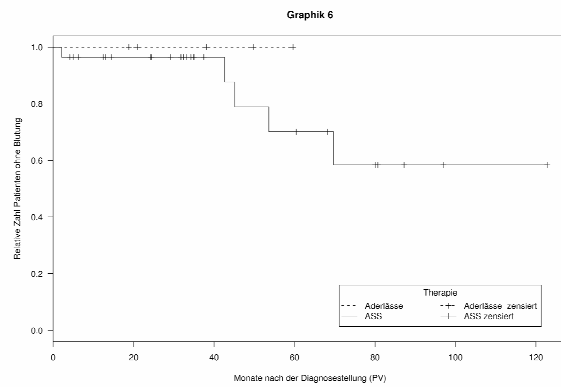
28 Patienten mit ASS (5 TE)  
48 Patienten mit ASS und AL (4 TE)



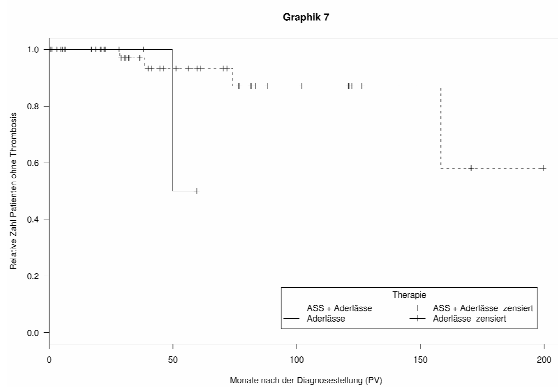
28 Patienten mit ASS (5 Blutungen)  
48 Patienten mit ASS und AL (6 Blutungen)



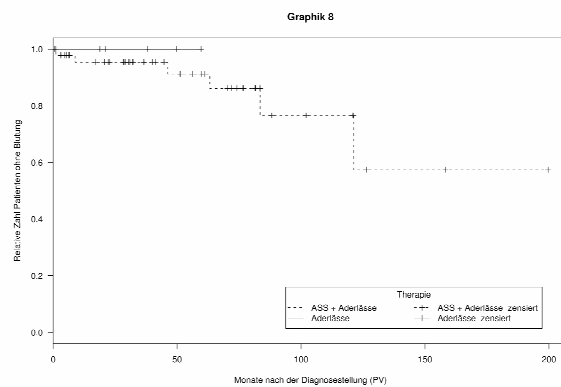
5 Patienten mit AL (1 TE)  
28 Patienten mit ASS (5 TE)



5 Patienten mit AL (keine Blutung)  
28 Patienten mit ASS (5 Blutungen)



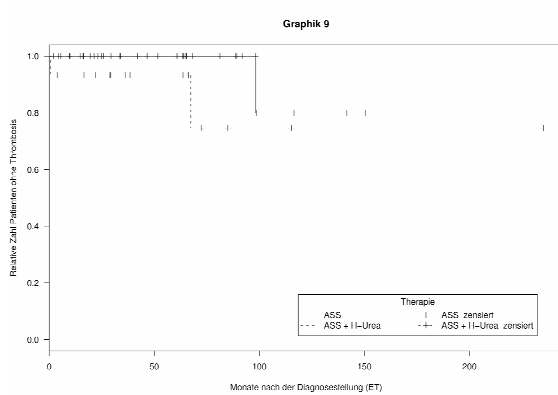
48 Patienten mit ASS und AL (4 TE)  
5 Patienten mit AL (1 TE)



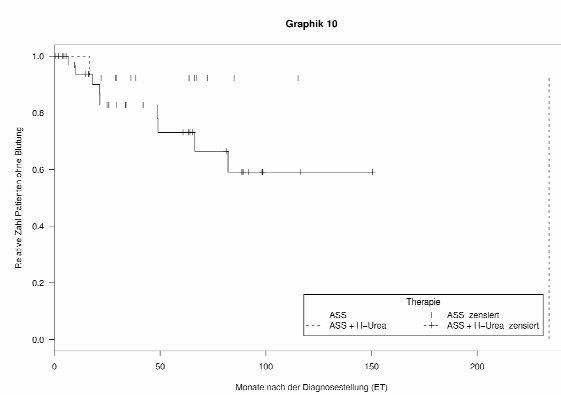
48 Patienten mit ASS und AL (6 Blutungen)  
5 Patienten mit AL (keine Blutung)

ASS, Acetylsalicylsäure; AL, Aderlassen; TE, Thromboembolie; PV, Polycythämia vera.

## Graphik 9 und 10.: Auftreten der Ereignisse, TE oder Blutungen bei ET Patienten unter den verschiedenen Therapieformen



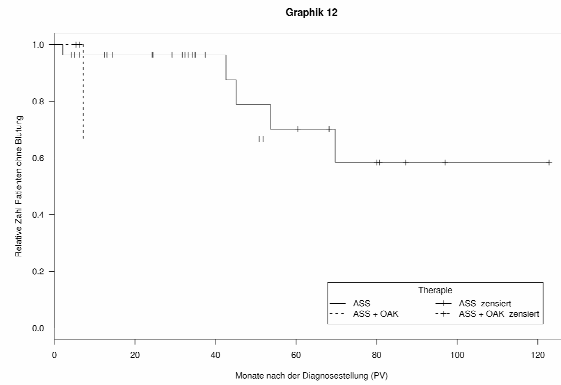
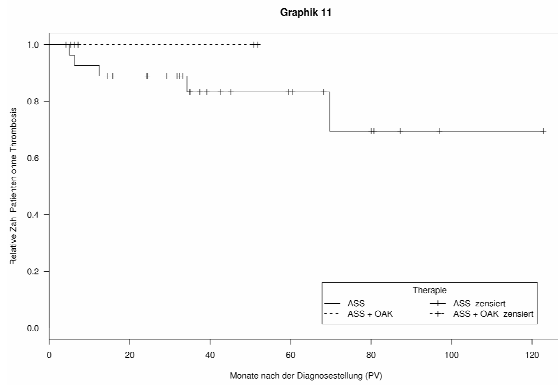
35 Patienten mit ASS (1 TE)  
15 Patienten mit ASS und H-Urea (2 TE)



35 Patienten mit ASS (9 Blutungen)  
15 Patienten mit ASS und H-Urea (2 Blutungen)

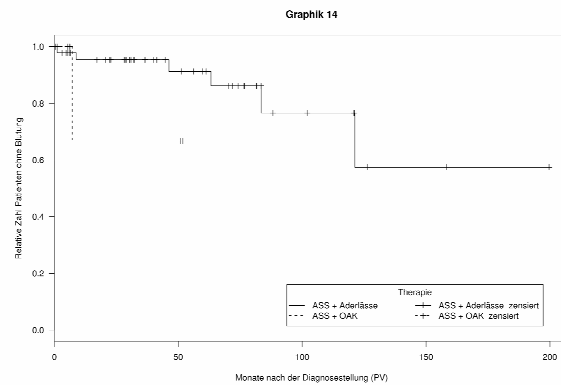
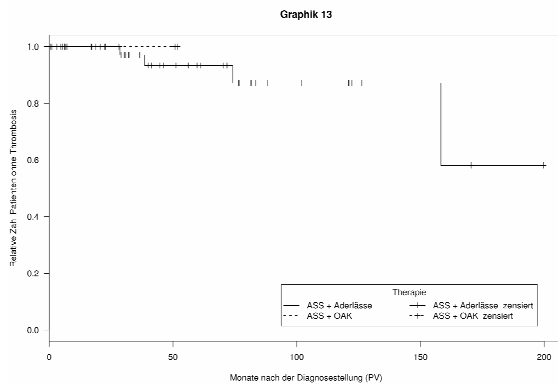
ASS, Acetylsalicylsäure; H-Urea, Hydroxyurea; TE, Thromboembolie;  
ET, Essentielle Thrombozythämie.

## Graphik 11-14. Auftreten der Ereignisse, TE oder Blutungen bei PV Patienten unter den verschiedenen Therapieformen



28 Patienten mit ASS (5 TE)  
5 Patienten mit ASS und OAK (keine TE)

28 Patienten mit ASS (5 Blutungen)  
5 Patienten mit ASS und OAK (1 Blutung)



48 Patienten mit ASS und AL (4 TE)  
5 Patienten mit ASS und OAK (keine TE)

48 Patienten mit ASS und AL (6 Blutungen)  
5 Patienten mit ASS und OAK (1 Blutung)

ASS, Acetylsalicylsäure; AL, Aderlässe; OAK, orale Antikoagulation; TE, Thromboembolie; PV, Polycythämia vera.

## 8. Anhang 1-6

### Anhang 1. Die häufigsten Symptome und klinische Befunde bei Diagnosestellung einer PV und deren in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten <sup>10</sup>.

---

<b>Klinische Befunde</b>	
Splenomegalie	70%
Plethora der Haut	67%
Konjunktivaplethora	59%
Gestaute Gefäße im Augenhintergrund	46%
Hepatomegalie	40%
Systolischer Blutdruck > 140 mmHg	72%
Diastolischer Blutdruck >90 mmHg	32%
Sekundäre Gicht	5-30%
<b>Symptom</b>	
Kopfschmerzen	48%
Schwäche	47%
Pruritus	43%
Schwindel	43%
Erhöhte Schweißsekretion	33%
Visuelle Störungen	31%
Gewichtsverlust	29%
Parästhesien	29%
Dyspnoe	26%
Gelenkschmerzen	26%
Epigastrische Beschwerden	24%

---

## Anhang 2. Übersicht der sekundären Ursachen einer Polyglobulie <sup>56</sup>

---

### ZUSTÄNDE, DIE ZU EINER CHRONISCHEN HYPOXÄMIE FÜHREN

Herz- oder Lungenerkrankungen

Höhenaufenthalt

Hypoventilationssyndrome

Anormales Hämoglobin mit erhöhter O<sub>2</sub> Affinität

---

### EXOGENE ODER ENDOGENES ERYTHROPOETIN-ÜBERPRODUKTION

Doping:

EPO-Missbrauch

Nierenerkrankungen:

Nierenzysten, posttransplantär

**Neoplasien:**

Leber, Niere, Phäochromozytom u.a.

**Hämangiome:**

Zerebellär, hepatisch u.a.

**Familiäre Erythrozytosen:**

Mutation des EPO-Rezeptor

---

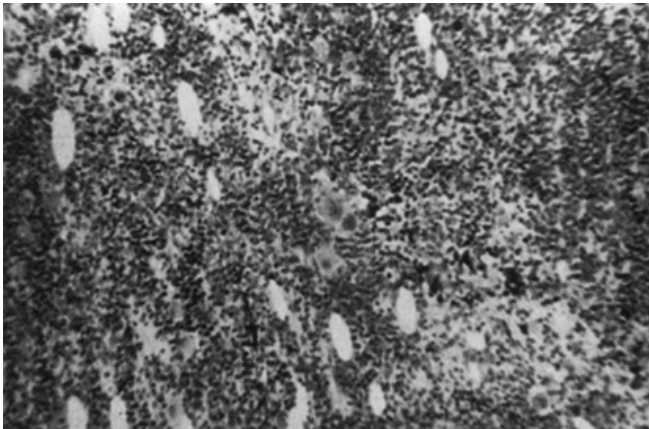
### IDIOPATISCHE POLYCYTHEMIA

---

### Anhang 3. Knochenmarksbefund bei PV und ET

#### Morphologie bei Polycythämia vera:

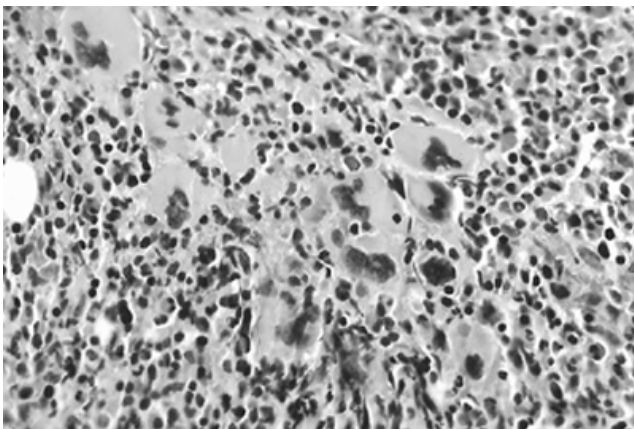
Das KM ist hyperzellulär (Bild 1.)<sup>57</sup>. Die Hyperplasie umfasst alle Zellreihen und verdrängt das Knochenmarksfett<sup>2</sup>. Die Erythropoiese ist normoblastisch, und die Granulopoiese morphologisch normal. Der Myeloblastenanteil ist nicht erhöht. Die Megakariozyten sind oft in Haufen um die Sinusoide gruppiert oder eingeschlossen in den Knochentrabekeln<sup>2</sup>. Die Silberfärbung zeigt ein normales Retikulinnetzwerk in 70% der Fälle. Bei den verbleibenden 30% findet sich eine gewisse Fibrosierung<sup>57</sup>. In der Eisenfärbung fehlt Eisen in 90% der Fälle, auch wenn vorgängig kein AL durchgeführt wurde<sup>10</sup>.



**Bild 1.** KM-Biopsie (1000x) von einem Patient mit Polycythämia vera<sup>10</sup>.

#### Essentielle Thrombozythämie:

In der KM-untersuchung von ET-Patienten findet sich eine gesteigerte Megakaryopoiese mit riesigen Megakariozyten, die sich oft in Haufen gruppieren (Bild 2). Daneben können auch die 2 Anderern Zellreihen eine gewisse Steigerung der Zellularität aufweisen<sup>2,23</sup>.



**Bild 2.** KM-Biopsie (×1000) von einem Patient mit neu diagnostizierter Essentiellen Thrombozythämie und einer Thrombozytenzahl von 2 Mio./μL im peripheren Blut<sup>23</sup>.

## Anhang 4. Ursachen der sekundären Thrombozytose <sup>23</sup>

---

Nach Trauma

---

Nach Operationen

---

Bei Asplenie

---

Bei chronischen Entzündungen

---

Bei entzündlichen rheumatologischen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis

---

Nach schneller Blutregeneration durch Blutverlust und bei verschiedenen hämolytischen Anämien

---

Bei Eisenmangel

---

Bei Malignomen

---



**Anhang 5: Behandlungsmöglichkeiten bei einer Essentielle Thrombozythämie zur Zeitpunkt der Studie<sup>26, 27, 58</sup>:**

Essentielle Thrombozythämie				
1. Asymptomatisch			2. Symptomatisch	
<b>Geringes Risiko</b> ( $<60$ J, und keine kardiovaskulären Risikofaktoren, und $< 1.5$ Mio. Tc/mm <sup>3</sup> )	<b>Hohchrisikopatienten</b> ( $>60$ J, oder kardiovaskuläre Risikofaktoren)	<b><math>&gt; 1.5</math> Mio. Tc/mm<sup>3</sup></b>	Bereits aufgetretene Thrombose oder Blutung	Aktive cerebrovaskuläre- oder andere Ischämie
Follow up ohne Behandlung	Zytoreduktion und Aspirin	Lediglich Zytoreduktion	Zytoreduktion und (wenn eine Thrombose vorliegt) Aspirin	Sofortige Zytoreduktion und Aspirin; Thrombopherese kann überlegt werden.

J, Alter in Jahren  
Tc, Thrombozyten.

Zürich, den .....2003

Sehr geehrte/er Frau/Herr Dr. med. ,

Als Medizinstudentin im 4. Jahr erarbeite ich eine Dissertation mit dem Thema:  
*Myeloproliferative Syndrome (va. Essentielle Thrombozytämie (ET) und Polycythämia vera (PV)) und deren Blutungs- und Thrombotische Komplikationen unter Therapie.*

Diese Arbeit wird unter der Leitung von Frau Dr. E. Bächli in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Hämatologie des USZ zusammengestellt.

Ihre Patientin/Ihr Patient \_\_\_\_\_ *Name* \_\_\_\_\_ mit PV/ET wurde am \_\_\_\_\_ *Datum* \_\_\_\_\_ im USZ untersucht.

**Wären Sie so freundlich mir folgende Angaben über den Verlauf der/des Patientin/en zu geben: (Bitte zutreffendes unterstreichen)**

-Die genaue Geburtsdatum der Patientin: Tag: \_\_\_\_\_ Monat: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

**Datum der Diagnose:**

ET oder PV? Tag/Monat/Jahr: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Durchgeführte Analysen:

Behandlung mit: AAS, OAK, Aderlässe, Radiophosphor, Anderes: \_\_\_\_\_

Beginn der Therapie am: \_\_\_\_\_

**Komplikationen**

**1. Thromboembolie:** ja/nein am Monat/Jahr: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ort: Bein/Becken/Lungenembolie/Mesenterialvene/Mesenterialarterie/Pfortader/cerebro-vaskulärer Insult/Sinusvenenthrombose/Budd Chiari Syndrom/  
Rechts/ Links. Anderes: \_\_\_\_\_

Unter einer Therapie mit aufgetreten

(ASS/OAK/Keine/Anderes: \_\_\_\_\_ (Bitte, auch Dosis eintragen!))

Beginn einer Therapie am \_\_\_\_\_ mit:

(ASS/OAK/Keine/Anderes: \_\_\_\_\_ (Bitte, auch Dosis eintragen!))

Risikofaktor für Thromboembolie: Operation/Adipositas/Immobilisation/akute Erkrankung/Antikonzeptiva/Oestrogen-Progesterontherapie/  
Schwangerschaft/Karzinom/postthrombotisches Syndrom

**2. Thromboembolie:** ja/nein am Monat/Jahr: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ort: Bein/Becken/Lungenembolie/Mesenterialvene/Mesenterialarterie/Pfortader/cerebro-vaskulärer Insult/Sinusvenenthrombose/Budd Chiari Syndrom/  
Rechts/ Links. Anderes: \_\_\_\_\_

Unter einer Therapie mit aufgetreten

(ASS/OAK/Keine/Anderes: \_\_\_\_\_ (Bitte, auch Dosis eintragen!))

Beginn einer Therapie am \_\_\_\_\_ mit:

(ASS/OAK/Keine/Anderes: \_\_\_\_\_ (Bitte, auch Dosis eintragen!))

Risikofaktor für Thromboembolie: Operation/Adipositas/Immobilisation/akute Erkrankung/Antikonzeptiva/Oestrogen-Progesterontherapie/  
Schwangerschaft/Karzinom/postthrombotisches Syndrom

**1. Blutung:** ja/nein am Monat/Jahr: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ort: Haut/Epistaxis/cerebral/Gastrointestinal: Magen/Duodenum/Dickdarm/Rektal/ nach Operationen  
Anderes: \_\_\_\_\_

Unter einer Therapie mit aufgetreten

(ASS/OAK/Keine/Anderes: \_\_\_\_\_ (Bitte, auch Dosis eintragen!))

Beginn einer Therapie am \_\_\_\_\_ mit:

(ASS/OAK/Keine/Anderes: \_\_\_\_\_ (Bitte, auch Dosis eintragen!))

Risikofaktor für Blutung: \_\_\_\_\_

**2. Blutung:** ja/nein am Monat/Jahr: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ort: Haut/Epistaxis/cerebral/Gastrointestinal: Magen/Duodenum/Dickdarm/Rektal/ nach Operationen  
Anderes: \_\_\_\_\_

Unter einer Therapie mit aufgetreten

(ASS/OAK/Keine/Anderes: \_\_\_\_\_ (Bitte, auch Dosis eintragen!))

Beginn einer Therapie am \_\_\_\_\_ mit:

(ASS/OAK/Keine/Anderes: \_\_\_\_\_ (Bitte, auch Dosis eintragen!))

Risikofaktor für Blutung: \_\_\_\_\_

Patientin ev. verstorben am Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

Vermutete Ursache: \_\_\_\_\_

- Ist die Patientin eine/ein Raucher/in? Ja/Nein

Pack-years (PY): \_\_\_\_\_

Wenn sie aufgehört hat, wann denn: \_\_\_\_\_

- Der SO<sub>2</sub> % (arteriell)-Wert : \_\_\_\_\_ Untersuchung: \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

- Splenomegalie? Untersuchung: \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_  
cm \_\_\_\_\_ x cm \_\_\_\_\_

- Das Erythrozytenvolumen: \_\_\_\_\_ Untersuchung: \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_  
(% der Norm)

- Das Plasmavolumen: \_\_\_\_\_ Untersuchung: \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_  
(% der Norm)

- Das Blutvolumen: \_\_\_\_\_ Untersuchung: \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_  
(% der Norm)

- Der Vit B12-Wert (pg/ml): \_\_\_\_\_ Untersuchung: \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

- Der CRP-Wert (mg/dl): \_\_\_\_\_, das heisst negativ/positiv

- Der EPO-Wert (mU/ml): \_\_\_\_\_ Untersuchung: \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

- Der Fibrinogen-Wert (g/l): \_\_\_\_\_ Untersuchung: \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

Sonstiges, das für den Verlauf von Interesse wäre:

(weitere Thrombosen/Blutungen/andere Therapien: Anagrelide /Aderlässe /Radiophosphor /Myleran/ etc.)

Das Einverständnis der/des Patientin/en vorausgesetzt, könnten Sie mir auch einen den letzten Austrittsbericht einer stationären Therapie zur Verfügung stellen.

Falls es für Sie einfacher wäre könnte ich auch Kontakt mit Ihrer Praxisassistentin aufnehmen.(Bitte, Tel. einfügen: \_\_\_\_\_)

Besten Dank für die Zusammenarbeit und freundliche Grüssen

cand.med. Michela Rezzonico

**P.S. Aus technischen Gründen kann es sein, dass ich Sie zu verschiedenen Zeitpunkten zu verschiedenen Patienten anfrage.**

## 9. Abkürzungen

Abkürzung	
♀	Frauen
♂	Männer
AL	Aderlässe
ALP	alkalische Leukozytenphosphatase
AML	Akute myeloische Leukämie
ASS	Acetylsalicylsäure
CML	chronische myeloische Leukämie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CRP	C-reaktives Protein
DDX	Differentialdiagnose
DV	Doppelvolumenuntersuchung
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EPO	Erythropoietin
Ery	Erythrozyten
ET	Essentielle Thrombozythämie
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
H-Urea	Hydroxyurea
KG	Körpergewicht
KM	Knochenmark
Lc	Leukozyten
MCV	Mean corpuscular volume
MPS	myeloproliferatives Syndrom
OAK	Orale Antikoagulation
OMF	Osteomyelofibrose
<sup>32</sup> P	Radiophosphor
PV	Polycythämia vera
SD	Standardabweichung
SO <sub>2</sub>	Hämoglobin-Sauerstoffsättigung
Tc	Thrombozyten
TE	Thromboembolie
time to event	Zeit bis zum ersten Ereignis (Thrombose oder Blutung)
USZ	Universitätsspital Zürich, Klinik für Hämatologie
vWF	von Willebrand Faktor
WHO	World Health Organization

## 10. Literatur

1. Rastetter J, Scharf RE, Kaboth W. Die chronische myeloproliferativen Erkrankungen. In: Begemann H RJ, ed. Klinische Hämatologie. 4. Auflage ed. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag; 1993:543-87.
2. Hossfeld DK. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
3. Binder D, Fehr J. Myeloproliferative Syndrome. Ther Umsch 2004;61(2):131-42.
4. Lee GR, Förster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Chapter 90. In: Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1998:2342-73.
5. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia -- advances in biology and new approaches to treatment. N Engl J Med 2003(349):1451-64.
6. Kvasnicka HM, Thiele J, Werden C, Zankovich R, Diehl V, Fischer R. Prognostic factors in idiopathic (primary) osteomyelofibrosis. Cancer 1997;80(4):708-19.
7. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. N Engl J Med 2005;352:1779-90.
8. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2006;355:2452-66.
9. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood 2007;110(4):1092-7.
10. Lee GR, Förster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Chapter 91. In: Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1998:2374-89.
11. Michiels JJ. Platelet-mediated microvascular inflammation and thrombosis in thrombocythemia vera: a distinct aspirin-responsive arterial thrombophilia, which transforms into a bleeding diathesis at increasing platelet counts. Pathol Biol 2003;51:167-75.
12. Baxter BJ, Scott LM, Campbell PJ. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005;365:1054-61.
13. Levine RL, Belisle C, Wadleigh M. X-inactivation-based clonality analysis and quantitative JAK2V617F assessment reveal a strong association between clonality and JAK2V617F in PV but not ET/MMM and identifies a subset of JAK2V617F-negative ET and MMM patients with clonal hematopoiesis. Blood 2006;107:4139-41.
14. Horn T, Kremer M, Dechow T. Detection of the activating JAK2 V617F mutation in paraffin-embedded trephine bone marrow biopsies of patients with chronic myeloproliferative diseases. J Mol Diagn 2006;8:299-304.
15. Fisher MJ, Prchal JF, Prchal JT, D'Andrea AD. Anti-erythropoietin (EPO) receptor monoclonal antibodies distinguish EPO-dependent and EPO-independent erythroid progenitors in polycythemia vera. Blood 1994;84(6):1982-91.
16. Tefferi A. The diagnosis of polycythemia vera: new tests and old dictums. Best Pract Res Clin Haematol 2006;19(3):455-69.
17. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Ann Intern Med 1995;123(9):656-64.
18. Barbui T, Finazzi G. Risk factors and prevention of vascular complications in polycythemia vera. Semin Thromb Hemost 1997;23(5):455-61.
19. Wehmeier A, Scharf RE, Fricke S, Schneider W. Bleeding and thrombosis in chronic myeloproliferative disorders: relation of platelet disorders to clinical aspects of the disease. Haemostasis 1989;19(5):251-9.
20. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. Blood 1984;64(1):1-12.

21. Means JR. Chapter 91. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed. ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1998:2374-89.
22. Berlin NI. Treatment of the myeloproliferative disorders with 32P. *Eur J Haematol* 2000;65(1):1-7.
23. Lee GR, Förster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Chapter 66. In: *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed. ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1998:1648-60.
24. Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol* 2008;83(6):491-7.
25. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni GP, C., Barbui T. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24.
26. Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002;117:796-808.
27. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004;350:1211-9.
28. Tefferi A. Essential thrombocythemia: scientific advances and current practice. *Curr Opin Hematol* 2006;13(2):93-8.
29. Gisslinger H. Update on diagnosis and management of essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(4 Pt 2):430-6.
30. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.
31. Barbui T, Finazzi G. When and how to treat essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:85-6.
32. Tartaglia A, Goldberg J, Berk PD, Wasserman LR. Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Semin Hematol* 1986;23:172-6.
33. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Finazzi G, Budde U, van Vliet HDH. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand Factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(6):589-604.
34. Spivak JL. Perspective: daily aspirin – only half the answer. *N Engl J Med* 2004;350(2):99-101.
35. Lengfelder E, Hehlmann R. Polycythemia vera: current status of therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125(41):1243-7.
36. Bachleitner-Hofmann T, Grumbeck E, Gisslinger H. Oral anticoagulants as secondary prophylaxis of thrombosis in patients with polycythemia vera: a retrospective analysis of 15 patients. *Thromb Res* 2003;112:229-32.
37. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332(17):1132-6.
38. International Committee for Standardization in Haematology. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume. *J Nucl Med* 1980;21:793–800.
39. Dacie JV, Lewis SM. *Practical Haematology*. 9th ed. New York, USA: Churchill Livingstone Inc.; 1991.
40. Rutenburg AM, Kim H, Fischbein JW, Hanker JS, Wasserkrug HL, Seligman AM. Histochemical and ultrastructural demonstration of gamma-glutamyl transpeptidase activity. *J Histochem Cytochem* 1969 17(8):517-26.
41. Retzlaff JA, Tauxe WN, Kiely JM, Stroebel CF. Erythrocyte volume, plasma volume, and lean body mass in adult men and women. *Blood* 1969;33:649-61.
42. Beuscher-Willems B, Brüggmann L, Görg C, et al. *Ultraschall-Kursbuch*. 2nd ed. New York, USA: Georg Thieme Verlag; 2003.
43. Mannucci PM, Bianchi Bonomi A. Recent progress in the pathophysiology of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl A):25-30.
44. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005;128(3):275-90.
45. Silver RT. Treatment of polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(4 Pt 2):437-42.

46. Michiels JJ, Berneman Z, Van Bockstaele D, van der Planken M, De Raeve H, Schroyens W. Clinical and laboratory features, pathobiology of platelet-mediated thrombosis and bleeding complications, and the molecular etiology of essential thrombocythemia and polycythemia vera: therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(3):174-207.
47. Michiels JJ, De Raeve H, Berneman Z, et al. The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for the diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(4 Pt 2):307-40.
48. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, et al. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) Investigators. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol* 2007;136(2):249-59.
49. Finazzi G. Risk stratification, staging, and treatment of patients with polycythemia vera: Italian and European collaboration on low-dose aspirin in polycythemia data. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(3):276-82.
50. Berk PD, Wasserman LR, Fruchtmann SM, Goldberg JD. Treatment of polycythemia vera: a summary of clinical trials conducted by the polycythemia vera study group. In: Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI, eds. *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1995:66-194.
51. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP). Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109(6):2446-52.
52. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet* 1978;2(8102):1219-22.
53. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990;8(3):556-62.
54. Barbui T. The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? *Semin Hematol* 2004;41(2 Suppl 3):15-7.
55. Zwicky C, Theiler L, Zbären K, Ischi E, Tobler A. The predictive value of clonogenic stem cell assays for the diagnosis of polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2002;117(3):598-604.
56. Means RT. Chapter 59. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed. ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1998:1538-54.
57. Ellis JT, Peterson P, Geller SA. Studies of the bone marrow in polycythemia vera and the evolution of myelofibrosis and second hematologic malignancies. *Semin Hematol* 1986;23:144-55.
58. Parker Levine S. Chapter 66. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed. ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1998:1648-60.

## **11. Verdankungen**

Ich möchte Dr. Inf. Ing. M. Corti, Dr. M. Roos und Prof. B. Seifert Universität Zürich, dipl. Inf. S. Chech-Previtali, Dr. med. S. Forte, Dr. med. S. Schwanda, med. pract. E. Ulirsch und Frau M.S. Leikauf ganz herzlich für die Hilfe und Unterstützung dieser Dissertation danken. Zusätzlich möchte ich Frau Bischoff und Frau Polla sowie den Assistenten des hämatologischen Ambulatoriums für den Zugang zu den Patientenakten danken.

Mein Dank geht auch an alle Hausärzte die sich für das Ausfüllen der Fragebögen zu ihren Patienten Zeit genommen haben. Ein spezieller Dank geht an Herr Dr. med. Scali, Hämatologe am Ospedale Civico Lugano. Meinen Eltern möchte ich für die Förderung und Finanzierung meiner Ausbildung danken.

## 12. Curriculum vitae

Corti-Rezzonico Michela Angela Maria, von Chiasso (TI)

31/05/1980	Geboren in Sorengo (TI)
1986-1991	Primarschule in Pregassona (TI)
1991-1995	Mittelschule in Canobbio (TI)
1995-1999	Gymnasium im Liceo Cantonale di Lugano 2
1999	Matura Typ C
1999-2001	Medizinstudium an der Universität Freiburg (CH)
2001-2005	Medizinstudium an der Universität Zürich
11/2005	Eidgenössisches Staatsexamen für Ärzte an der Universität Zürich
04-07/2006	Stage in der chirurgischen Abteilung Waidspital (Prof. Dr.med. P. Buchmann, Zürich)
2006-2007	Assistenzärztin in der geriatrischen Abteilung Waidspital (Dr.med. D. Grob, Zürich)
2007-2008	Assistenzärztin im „Servizio Cantonale di Dermatologia“ Ospedale San Giovanni (Dr.med. C. Mainetti, Bellinzona)